



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B)

Vom 19. Oktober 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der CSL Behring GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	85

5.3	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	94
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma GmbH.....	99
5.5	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	106
5.6	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	112
5.7	Stellungnahme der BioMarin Deutschland GmbH.....	128
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	135
5.9	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	145
5.10	Stellungnahme der GTH, DGHO und dgti	173
D.	Anlagen	195
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	195

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor

festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Etranacogen Dezaparvovec am 1. Mai 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. April 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bei Etranacogen Dezaparvovec handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparovec (Hemgenix) gemäß Fachinformation

Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Oktober 2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparovec wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt, vor.

Begründung:

Der pharmazeutischen Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparovec sowohl einen intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich im Rahmen der einarmigen Phase-III-Studie CT-AMT-061-02 (im folgenden HOPE-B) sowie einen indirekten Vergleich der Studie HOPE-B und der Studie PROLONG-9FP als externer Kontrolle vor.

Darüber hinaus wird die offene, einarmige Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 vorgelegt, welche lediglich drei Patientinnen und Patienten einschließt und aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen Dezaparovec bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B. In der Studie wurden 54 Männer ab einem Alter von 18 Jahren und mit einer Faktor-IX-Aktivität von ≤ 2 % eingeschlossen, welche seit mindestens zwei Monaten vor Screening eine stabile Behandlung mit einer Faktor-IX-Prophylaxe erhalten haben, mit Etranacogen Dezaparovec behandelt. Unter anderem wurden Personen mit Faktor-IX-Antikörpern in der Vorgeschichte sowie Leberfunktionsstörungen nicht eingeschlossen. Die Gabe von Etranacogen Dezaparovec erfolgte durch eine einmalig verabreichte intravenösen Infusion. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der annualisierten Blutungsrate (ABR). Darüber hinaus wurden als weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erfasst (siehe unten). Die Gesamtstudiendauer von ca. 5,5 Jahren setzt sich aus einer 26-wöchigen Lead-In-Periode, einer 52-wöchigen Behandlungs- und Post-Treatment-Periode sowie einer Langzeit-Follow-Up-Periode von 4 Jahren zusammen. Für die Nutzenbewertung wurde der 2-Jahres-Datenschnitt mit Studienbericht vom 20. Juni 2022 vorgelegt.

Vorher-Nachher-Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.

Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.

Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.

Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.

Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.

Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus einen indirekten Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec (Studie HOPE-B) mit Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) als externe Kontrolle vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber vier rekombinanten Faktor-IX-Präparaten durchgeführt wurde.

Aufgrund von Limitationen durch die gewählte Analysepopulation der Studie HOPE-B sowie Kritikpunkten zur Identifikation von Confoundern einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren und zur Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Studienpopulationen, wird der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Mortalität

In der Studie HOPE-B trat ein Todesfall auf.

Morbidität

Blutungsereignisse und annualisierte Blutungsraten (ABR)

Der Endpunkt ABR ist der primäre Endpunkt der Studie HOPE-B. Darüber hinaus erfolgte die Erfassung jeglicher Blutungsereignisse in einem elektronischen Tagebuch (e-Diary). Während der Lead-In-Periode erhielten die Patienten ein Training zum Führen des Patiententagebuchs.

Neben Ergebnissen zur Anzahl an Blutungen werden annualisierte Blutungsraten für alle Blutungen sowie differenziert nach Blutungsart (Gelenkblutungen, Spontanblutungen, Blutungen bedingt durch Trauma) für alle sowie für mit Faktor-IX behandelte Blutungen vorgelegt. Insbesondere die behandlungsbedürftigen Blutungen werden dabei als patientenrelevant angesehen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat neben den Ergebnissen zur ABR für den Beobachtungszeitraum von 7 bis 24 Monaten aus dem Dossier Ergebnisse für die gesamte Studienperiode von 0 bis 24 Monaten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt. Im Beschluss werden die Ergebnisse zu Blutungsereignissen für die gesamte Studienperiode dargestellt, da Blutungen im gesamten Zeitraum nach der Etranacogen Dezaparvovec Gabe patientenrelevant sind.

Bei ca. 43 % der Patienten traten keine Blutung zwischen Tag 22 und Monat 24 nach der Gabe von Etranacogen Dezaparvovec auf. Darüber hinaus trat bei ca. 61 % der Patienten keine mit Faktor-IX behandelte Blutung im gesamten Studienverlauf auf.

Die geschätzte jährliche Blutungsrate (ABR) für „alle Blutungen“ liegt bei 1,01 und für „mit Faktor-IX behandelte Blutungen“ bei 0,82.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L VAS

Der Gesundheitszustand wird in der Studie HOPE-B mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L erhoben. Mit der VAS schätzen die Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Es zeigt sich für den Endpunkt eine Steigerung der Werte von Baseline bis zu Monat 24. Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Funktionelle Beeinträchtigung mittels Haemophilia Activities List (HAL)

Die HAL ist ein patientenberichteter Fragebogen, der den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei Erwachsenen misst. Der erste Teil der HAL besteht aus 42 Items, die in sieben Domänen aufgeteilt werden können und jeweils spezifische Schwierigkeiten auf Grund von Hämophilie erfragen. Die Antworten werden auf einer 6-stufigen Skala angegeben (1: unmöglich, 2: immer - 6: nie). Die normalisierten Summenscores haben Werte zwischen 0 (schwerste Beeinträchtigungen) und 100 (nie Beeinträchtigungen).

Die Ergebnisse der HAL zeigen eine Veränderung von Baseline bis zu Monat 24, die auf eine weniger ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigung hindeutet. Da der vorliegende Vorher-

Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Schmerzen mittels Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

Der Fragebogen BPI-SF umfasst 15 Items. 11 Items werden den Domänen Schmerzintensität (4 Items) und Beeinträchtigung durch den Schmerz (7 Items) zugeordnet. Die Items werden auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen bzw. keine Beeinträchtigung) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen bzw. stärkste Beeinträchtigung) beantwortet. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 24 Stunden. Die übrigen 4 Items des Fragebogens erfassen das Vorhandensein und die Lokalisation von Schmerzen sowie den Einsatz und die Wirksamkeit von Schmerzmedikation.

In der Studie HOPE-B wurde mithilfe des patientenberichteten BPI-SF der Schweregrad der Schmerzen und das Ausmaß der dadurch erlebten Beeinträchtigung im täglichen Leben erfasst.

Die Ergebnisse der BPI-SF zeigen eine Veränderung von Baseline bis zu Monat 24, die auf eine weniger ausgeprägte Beeinträchtigung durch Schmerzen hindeutet. Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Faktor-IX-Aktivität

Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer schweren oder mittelschweren Hämophilie B leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Faktor-IX-Aktivität erlangen. Es bleibt unklar, wie sich die Faktor-IX-Aktivität langfristig über den Beobachtungszeitraum der Studie HOPE-B hinaus entwickelt.

Bei dem Endpunkt Faktor-IX-Aktivität handelt es sich um einen Parameter, der nicht per se patientenrelevant ist, da es sich um einen Laborparameter handelt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt wurden im Beschluss ergänzend dargestellt.

Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden. Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.

Lebensqualität

Haemophilia-specific Quality of Life Index for Adults (Ham-A-QoL)

Der Ham-A-QoL ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Hämophilie und wird in der Studie HOPE-B eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 41 Items die in sechs Domänen unterteilt werden: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Sorgen, Konsequenzen von Blutungen, emotionale Auswirkungen, Bedenken hinsichtlich der Behandlung. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten vier Wochen. Antworten werden auf einer Skala von 0 („niemals“) bis 5 („immer“) angegeben und können zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert werden. Neben dem Gesamtscore werden Domänen-Scores gebildet. Höhere Werte weisen auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen hin.

Je nach Domäne wurden im Vergleich von Baseline zu Monat 24 mittlere Veränderungen zwischen 1 und 10 Punkten berichtet, wobei die Spanne der mittleren Baselinewerte bei 10 –

44 Punkten lag. Aufgrund des unkontrollierten Designs lassen sich keine Aussagen hinsichtlich der Effekte von Etranacogen Dezaparovec auf die Lebensqualität ableiten.

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Auswertungen der Sicherheitsendpunkte liegen keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten Unerwünschten Ereignissen (UE) enthalten sind.

Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten der Studie HOPE-B auf. Bis zum 2-Jahres-Datenschnitt sind bei 20 % der 54 Patienten schwere UE und bei 26 % schwerwiegende UE aufgetreten. Bei einem Patienten führte ein UE zum frühzeitigen Abbruch der Infusion, sodass nur eine Teildosis verabreicht wurde.

Gesamtbewertung

Für Etranacogen Dezaparovec zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte liegen Daten der einarmigen Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B) zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Studie HOPE-B sowie ein indirekter Vergleich von Etranacogen Dezaparovec im Rahmen der Studie HOPE-B und Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) vorgelegt. Beide vorliegenden Vergleiche sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und werden als nicht ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Etranacogen Dezaparovec zur Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B bei Erwachsenen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung konnten nur einarmige Daten aus der Studie HOPE-B berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Hemgenix mit dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec.

Hemgenix wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Für Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte liegen Ergebnisse der einarmigen Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B) zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Studie HOPE-B sowie ein indirekter Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec im Rahmen der Studie HOPE-B und Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) vorgelegt. Beide vorliegenden Vergleiche sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und werden als nicht ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Insgesamt liegen aufgrund der einarmigen Studienergebnisse keine geeigneten Daten für eine Bewertung vor, welche eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ermöglichen. In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben und das grundlegende Vorgehen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophileregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet.

Diese Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass für die untere Grenze der Patientenzahlen lediglich Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie eingeschlossen wurden und dass der Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren lediglich auf die obere Grenze der Patientenzahlen angewendet wurde. Darüber hinaus wird der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, welche aufgrund des AAV5-Antikörpertiter keine belegte Wirkung für Etranacogen Dezaparvovec aufweisen, als nicht sachgerecht angesehen.

Vor dem Hintergrund der Unsicherheit einzelner Schritte des pharmazeutischen Unternehmers wird die Berechnung der Patientenzahlen wie folgt angepasst: Es werden sowohl die Personen mit moderater und schwerer Hämophilie B, also lediglich die vorgelegte Obergrenze des pharmazeutischen Unternehmers, herangezogen. Darüber hinaus wird der Anteilswert für Faktor-IX-Inhibitoren auf diese Angabe angewendet sowie keine Einschränkung bezüglich der belegten Wirksamkeit vorgenommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemgenix (Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 1. Juni 2023 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung des ATMP Etranacogen Dezaparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung der Hämophilie B“ festgestellt. Mit Beschluss vom 25. Juli 2023 wurde die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-RL zur Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie beschlossen. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec sollte durch in der Therapie der Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise bezüglich des unter Etranacogen Dezaparvovec erhöhten Risikos der Lebertoxizität, horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, Malignombildung im Zusammenhang mit der Genomintegration des Vektors sowie Thromboembolie.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2023).

Etranacogen Dezaparvovec ist eine Gentherapie, die zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Einzelinfusion bestimmt ist.

Die empfohlene Dosis beträgt 2×10^{13} Genomkopien pro Kilogramm (gc/kg) Körpergewicht, was 2 ml/kg Körpergewicht entspricht. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße männlicher Patienten aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 85,0 kg)², da von Hämophilie überwiegend das männliche Geschlecht betroffen ist.

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etranacogen Dezaparvec	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Etranacogen Dezaparvec	2 ml/kg KG (= 2×10^{13} gc/kg KG)	170 ml (= 170×10^{13} gc)	17 x 10 ml	1	17 x 10 ml

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 7 Satz 1 und 3 VerfO hat der pharmazeutische Unternehmer die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln; sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen. Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum.

Ein Apothekenabgabepreis liegt für Etranacogen Dezaparvec nicht vor. Es finden sich keine Preisangaben in der Lauer-Taxe mit Stand vom 1. Oktober 2023 oder anderweitige öffentlich zugängliche Information bezüglich der derzeit für Etranacogen Dezaparvec anfallenden Kosten in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Sowohl im Rahmen des Dossiers als auch im durchgeführten Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Angaben bezüglich der direkten Kosten der Therapie von Etranacogen Dezaparvec für die Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung vorgelegt. Ein Einmalpreis wurde weder öffentlich bekannt gegeben noch dem G-BA mitgeteilt.

Vor diesem Hintergrund können die direkten Kosten der Behandlung mit dem Arzneimittel Hemgenix mit dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvec nicht dargestellt werden.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im

bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3

S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 28. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 27. September 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juli 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. September 2023 4. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B)

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis von Etranacogen Dezaparvovec gemäß dem Beschluss vom 12. Mai 2023 nach den Ausführungen zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) folgende Angaben angefügt:**

Etranacogen Dezaparvovec

Beschluss vom: 19. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2023
BAnz AT 24.11.2023 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Februar 2023):

Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Oktober 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Etranacogen Dezaparvovec 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Etranacogen Dezaparvovec:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B): offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie (2-Jahres-Datenschnitt vom 28. Februar 2022)

Mortalität

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec	
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	54	1 (1,9)

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. August 2023) sowie des Amendments (veröffentlicht am 19. Oktober 2023), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec		
	N ^{b)}	Anzahl an Blutungen n <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	annualisierte Blutungsrate (ABR) [95%-KI] ^{c)}
Alle Blutungsereignisse ^{d)}	54	106 31 (57,4)	1,01 [0,67; 1,52]
- Mit exogenem FIX behandelte Blutungsereignisse ^{e)}	54	59 21 (38,9)	0,82 [0,46; 1,48]
Blutungsereignisse nach Blutungsart			
Alle Spontanblutungen	54	31 15 (27,8)	0,51 [0,23; 1,12]
- behandelte Spontanblutungen	54	22 k.A.	k.A.
Alle traumatischen Blutungen	54	58 24 (44,4)	0,60 [0,34; 1,06]
- behandelte traumatische Blutungen	54	24 k.A.	k.A.
Alle Gelenkblutungen	54	38 18 (33,3)	0,52 [0,27; 1,01]
- behandelte Gelenkblutungen	54	30 k.A.	k.A.

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec	
	N ^{b)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
keine Blutungen (zwischen Tag 22 bis Monat 24 nach Behandlung)	54	23 (43)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec			
	Baseline ^{g)} MW (SD)	N ^{b)}	Veränderungen zu Monat 24 MW (SD)	Patientinnen und Patienten mit Veränderung um 15 % zu Monat 24 n (%)
Gesundheitszustand				
- EQ-5D-VAS ^{g)}	80,3 (17,2)	50	3,3 (13,2)	<i>Verbesserung: 5 (10,0) Verschlechterung: 1 (2,0)</i>

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec		
	Baseline ^{f)} MW (SD)	N ^{b)}	Veränderungen zu Monat 24 MW (SD)
Schmerzen mittels Brief Pain Inventory - Short Form^{h)}			
- Domäne Schmerzintensität	2,3 (2,2)	47	- 0,4 (1,6)
- Domäne Beeinträchtigung durch den Schmerz	2,1 (2,7)	46	- 0,6 (2,2)
Funktionelle Beeinträchtigungen mittels Hemophilia Activities List (HAL)ⁱ⁾			
- Aktivitäten für obere Extremitäten	87,6 (17,9)	50	1,9 (7,9)
- Grundlegende Aktivitäten für untere Extremitäten	74,8 (28,5)	50	3,6 (14,9)
- Komplexe Aktivitäten für untere Extremitäten	63,7 (32,7)	50	3,6 (13,6)
- HAL-Gesamtscore	78,4 (22,6)	50	3,5 (11,4)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec	
	N ^{b)}	MW (SD)
FIX-Aktivität ^{j)} [% bezogen auf normales Humanplasma] – Monat 24 nach EtranaDez-Behandlung (<i>ergänzend dargestellt</i>)	50	36,7 (19,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec			
	Baseline ^{g)} MW (SD)	N ^{b)}	Veränderungen zu Monat 24 MW (SD)	Patientinnen und Patienten mit Veränderung um 15 % zu Monat 24 n (%)
Lebensqualität mittels Hemophilia Specific Quality of Life Index (Hem-A-QoL)^{k)}				
- Gesamtscore	26,4 (17,2)	45	- 6,4 (10,8)	<i>Verbesserung: 7 (15,6) Verschlechterung: 1 (2,2)</i>
- physische Gesundheit	33,1 (30,9)	48	- 5,5 (23,0)	<i>Verbesserung: 13 (27,1) Verschlechterung: 10 (20,8)</i>
- Gefühle	21,0 (25,1)	48	- 9,2 (18,2)	<i>Verbesserung: 13 (27,1) Verschlechterung: 1 (2,1)</i>
- Selbstbild des Patienten	32,9 (22,0)	48	- 2,9 (17,0)	<i>Verbesserung: 15 (31,3) Verschlechterung: 10 (20,8)</i>
- Sport und Freizeit	44,1 (30,7)	48	- 7,9 (29,0)	<i>Verbesserung: 16 (33,3) Verschlechterung: 9 (18,8)</i>
- Arbeit und Schule (<i>Veränderung zu Monat 12</i>) ^{l)}	18,6 (22,8)	42	- 6,0 (20,7)	<i>Verbesserung: 8 (19,1) Verschlechterung: 2 (4,8)</i>

- Umgang mit der Hämophilie	20,4 (23,9)	48	4,7 (32,7)	Verbesserung: 11 (22,9) Verschlechterung: 17 (35,4)
- Einfluss der Behandlung	24,1 (14,6)	47	- 10,5 (19,5)	Verbesserung: 22 (46,8) Verschlechterung: 7 (14,9)
- Gedanken über die Zukunft	31,0 (23,8)	48	- 8,7 (18,3)	Verbesserung: 13 (27,1) Verschlechterung: 3 (6,3)
- Familienplanung ^{m)}	11,1 (18,6)	35	k.A.	k.A.
- Partnerschaft und Sexualität	10,3 (18,9)	47	- 0,7 (15,9)	Verbesserung: 8 (17,0) Verschlechterung: 5 (10,6)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvovec	
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)	54	54 (100)
Schwere UE	54	11 (20)
Schwerwiegende UE (SUE)	54	14 (26)
UE, das zum frühzeitigen Abbruch der Studienmedikation führte	54	1 (2)
Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 %		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	3 (6)
Schwerwiegende UE mit Inzidenz ≥ 5 %		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	3 (6)
UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz ≥ 10 % (MedDRA-Systemorganklasse)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	40 (47)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	54	36 (67)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54	30 (56)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54	26 (48)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54	25 (46)
Untersuchungen	54	22 (41)
Erkrankungen des Nervensystems	54	22 (41)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54	19 (35)
Gefäßerkrankungen	54	12 (22)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54	10 (19)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec	
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	10 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	54	9 (17)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	54	6 (11)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	54	6 (11)
Psychiatrische Erkrankungen	54	6 (11)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad)		
Unerwartete Reaktionen	54	2 (4)
UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des Prüfpräparats standen	54	6 (11)
Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung	54	3 (6)
UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen	54	2 (4)
UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen	54	1 (2)
Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen	54	0 (0)
UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produktes war oder für die Applikation des Produktes verwendet wurde	54	0 (0)
a) Sicherheitspopulation. b) Full Analysis Set. c) Negativ-binomiales Regressionsmodell für Messwertwiederholungen basierend auf einer generalisierten Schätzgleichung. d) Einschließlich der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode; Kontaminierter Zeitraum war definiert als Personenzeit von 5 Halbwertzeiten nach Gebrauch eines exogenen FIX während der Nachbeobachtungsperiode. e) Unter Ausschluss der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode; Die während des kontaminierten Zeitraums aufgetretenen Blutungsereignisse wurden in der Analyse berücksichtigt, nicht jedoch die Personenzeit des kontaminierten Zeitraums. f) Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. Das heißt, der Baseline-Wert kann dem Wert der finalen Lead-In-Visite, der Lead-In-Monat-4-Visite oder der Lead-In-Baseline-Visite entsprechen. Zur Visite der Verabreichung der Gentherapie wurde der Endpunkt nicht erhoben. g) Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Gesundheitszustand an. h) Skala von 0 bis 10. Ein höherer Wert zeigt stärkere Schmerzen an. i) Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Zustand an. j) Gemäß aPTT-Einstufen-Assay. Es wurden Blutproben berücksichtigt, deren Blutentnahme nicht innerhalb von 5 Halbwertzeiten nach der Verwendung von exogenem Faktor IX erfolgte. k) Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert bedeutet eine geringere Lebensqualität.		

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvovec	
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
l) Der Anteil der Patienten in der Auswertung zu Monat 24 bezogen auf das Full Analysis Set lag < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt. m) Der Anteil der Patienten in der Auswertung bezogen auf das Full Analysis Set lag zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.		
Verwendete Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; aPTT: activated Partial Thromboplastin Time; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension-Fragebogens; FIX: Gerinnungsfaktor IX; HAL: Hemophilia Activities List; Hem-A-QoL: Hemophilia Specific Quality of Life Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

ca. 340 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemgenix (Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 16. Juni 2022 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung des ATMP Etranacogen Dezaparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung der Hämophilie B“ festgestellt. Mit Beschluss vom 25. Juli 2023 wurde die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-RL zur Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie beschlossen. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind sie außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec sollte durch in der Therapie der Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise bezüglich des unter Etranacogen Dezaparvovec erhöhten Risikos der Lebertoxizität, horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, Malignombildung im Zusammenhang mit der Genomintegration des Vektors sowie Thromboembolie.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Etranacogen Dezaparvovec	Es liegen keine Daten vor.

(Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023)

Der pharmazeutischen Unternehmer gibt keine direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 7 Satz 3 Verfo an und kommt somit seiner Verpflichtung nicht nach, die Kosten der Therapie auf Basis geeigneter Angaben darzulegen. Gemäß §§ 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 5, 131 Absatz 4 Satz 1 und 2 SGB V ist der pharmazeutischen Unternehmer verpflichtet, dem G-BA die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu übermitteln, um preisliche Transparenz im Rahmen der Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V zu gewährleisten.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Etranacogen Dezaparvovec
(Hämophilie B)**

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 10.11.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis von Etranacogen Dezaparvovec gemäß dem Beschluss vom 12. Mai 2023 nach den Ausführungen zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V folgende Angaben angefügt:

Etranacogen Dezaparvovec

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Februar 2023):

Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Oktober 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Etranacogen Dezaparvovec 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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte



Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Etranacogen Dezaparvec:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B): offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie

(2-Jahres-Datenschnitt vom 28. Februar 2022)

Mortalität

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	54	1 (1,9)

Morbidität

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec		
	N ^b	Anzahl an Blutungen n Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	annualisierte Blutungsrate (ABR) [95 %-KI] ^c
Alle Blutungsereignisse ^d	54	106 31 (57,4)	1,01 [0,67; 1,52]
– Mit exogenem FIX behandelte Blutungsereignisse ^e	54	59 21 (38,9)	0,82 [0,46; 1,48]

Blutungsereignisse nach Blutungsart

Alle Spontanblutungen	54	31 15 (27,8)	0,51 [0,23; 1,12]
– behandelte Spontanblutungen	54	22 k. A.	k. A.
Alle traumatischen Blutungen	54	58 24 (44,4)	0,60 [0,34; 1,06]
– behandelte traumatische Blutungen	54	24 k. A.	k. A.
Alle Gelenkblutungen	54	38 18 (33,3)	0,52 [0,27; 1,01]
– behandelte Gelenkblutungen	54	30 k. A.	k. A.

* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. August 2023) sowie des Amendments (veröffentlicht am 19. Oktober 2023), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec	
	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
keine Blutungen (zwischen Tag 22 bis Monat 24 nach Behandlung)	54	23 (43)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec			
	Baseline ^g MW (SD)	N ^b	Veränderungen zu Monat 24 MW (SD)	Patientinnen und Patienten mit Veränderung um 15 % zu Monat 24 n (%)
Gesundheitszustand				
- EQ-5D-VAS ^g	80,3 (17,2)	50	3,3 (13,2)	Verbesserung: 5 (10,0) Verschlechterung: 1 (2,0)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec		
	Baseline ^f MW (SD)	N ^b	Veränderungen zu Monat 24 MW (SD)
Schmerzen mittels Brief Pain Inventory – Short Form ^h			
- Domäne Schmerzintensität	2,3 (2,2)	47	-0,4 (1,6)
- Domäne Beeinträchtigung durch den Schmerz	2,1 (2,7)	46	-0,6 (2,2)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec		
	Baseline ^f MW (SD)	N ^b	Veränderungen zu Monat 24 MW (SD)
Funktionelle Beeinträchtigungen mittels Hemophilia Activities List (HAL) ⁱ			
- Aktivitäten für obere Extremitäten	87,6 (17,9)	50	1,9 (7,9)
- Grundlegende Aktivitäten für untere Extremitäten	74,8 (28,5)	50	3,6 (14,9)
- Komplexe Aktivitäten für untere Extremitäten	63,7 (32,7)	50	3,6 (13,6)
- HAL-Gesamtscore	78,4 (22,6)	50	3,5 (11,4)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec	
	N ^b	MW (SD)
FIX-Aktivität ⁱ [% bezogen auf normales Humanplasma] – Monat 24 nach EtranaDez-Behandlung (ergänzend dargestellt)	50	36,7 (19,0)

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvec			
	Baseline ^g MW (SD)	N ^b	Veränderungen zu Monat 24 MW (SD)	Patientinnen und Patienten mit Veränderung um 15 % zu Monat 24 n (%)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Lebensqualität mittels Hemophilia Specific Quality of Life Index (Hem-A-QoL) ^k				
- Gesamtscore	26,4 (17,2)	45	-6,4 (10,8)	Verbesserung: 7 (15,6) Verschlechterung: 1 (2,2)
- physische Gesundheit	33,1 (30,9)	48	-5,5 (23,0)	Verbesserung: 13 (27,1) Verschlechterung: 10 (20,8)
- Gefühle	21,0 (25,1)	48	-9,2 (18,2)	Verbesserung: 13 (27,1) Verschlechterung: 1 (2,1)
- Selbstbild des Patienten	32,9 (22,0)	48	-2,9 (17,0)	Verbesserung: 15 (31,3) Verschlechterung: 10 (20,8)
- Sport und Freizeit	44,1 (30,7)	48	-7,9 (29,0)	Verbesserung: 16 (33,3) Verschlechterung: 9 (18,8)
- Arbeit und Schule (Veränderung zu Monat 12) ^l	18,6 (22,8)	42	-6,0 (20,7)	Verbesserung: 8 (19,1) Verschlechterung: 2 (4,8)



- Umgang mit der Hämophilie	20,4 (23,9)	48	4,7 (32,7)	Verbesserung: 11 (22,9) Verschlechterung: 17 (35,4)
- Einfluss der Behandlung	24,1 (14,6)	47	-10,5 (19,5)	Verbesserung: 22 (46,8) Verschlechterung: 7 (14,9)
- Gedanken über die Zukunft	31,0 (23,8)	48	-8,7 (18,3)	Verbesserung: 13 (27,1) Verschlechterung: 3 (6,3)
- Familienplanung ^m	11,1 (18,6)	35	k. A.	k. A.
- Partnerschaft und Sexualität	10,3 (18,9)	47	-0,7 (15,9)	Verbesserung: 8 (17,0) Verschlechterung: 5 (10,6)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Etranacogen Dezaparvovec	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)	54	54 (100)
Schwere UE	54	11 (20)
Schwerwiegende UE (SUE)	54	14 (26)
UE, das zum frühzeitigen Abbruch der Studienmedikation führte	54	1 (2)
Schwere UE mit Inzidenz \geq 5 %		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	3 (6)
Schwerwiegende UE mit Inzidenz \geq 5 %		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	3 (6)
UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz \geq 10 % (MedDRA-Systemorganklasse)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	40 (47)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	54	36 (67)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54	30 (56)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54	26 (48)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54	25 (46)
Untersuchungen	54	22 (41)
Erkrankungen des Nervensystems	54	22 (41)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54	19 (35)
Gefäßerkrankungen	54	12 (22)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54	10 (19)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	54	10 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	54	9 (17)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	54	6 (11)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	54	6 (11)
Psychiatrische Erkrankungen	54	6 (11)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad)		
Unerwartete Reaktionen	54	2 (4)



UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des Prüfpräparats standen	54	6 (11)
Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung	54	3 (6)
UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen	54	2 (4)
UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produkts standen	54	1 (2)
Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen	54	0 (0)
UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produkts war oder für die Applikation des Produkts verwendet wurde	54	0 (0)

- a Sicherheitspopulation.
- b Full Analysis Set.
- c Negativ-binomiales Regressionsmodell für Messwertwiederholungen basierend auf einer generalisierten Schätzgleichung.
- d Einschließlich der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode; kontaminierter Zeitraum war definiert als Personenzeit von fünf Halbwertszeiten nach Gebrauch eines exogenen FIX während der Nachbeobachtungsperiode.
- e Unter Ausschluss der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode; Die während des kontaminierten Zeitraums aufgetretenen Blutungsereignisse wurden in der Analyse berücksichtigt, nicht jedoch die Personenzeit des kontaminierten Zeitraums.
- f Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. Das heißt, der Baseline-Wert kann dem Wert der finalen Lead-In-Visite, der Lead-In-Monat-4-Visite oder der Lead-In-Baseline-Visite entsprechen. Zur Visite der Verabreichung der Gentherapie wurde der Endpunkt nicht erhoben.
- g Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Gesundheitszustand an.
- h Skala von 0 bis 10. Ein höherer Wert zeigt stärkere Schmerzen an.
- i Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Zustand an.
- j Gemäß aPTT-Einstufen-Assay. Es wurden Blutproben berücksichtigt, deren Blutentnahme nicht innerhalb von fünf Halbwertszeiten nach der Verwendung von exogenem Faktor IX erfolgte.
- k Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert bedeutet eine geringere Lebensqualität.
- l Der Anteil der Patienten in der Auswertung zu Monat 24 bezogen auf das Full Analysis Set lag < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.
- m Der Anteil der Patienten in der Auswertung bezogen auf das Full Analysis Set lag zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.

Verwendete Abkürzungen:

ABR: annualisierte Blutungsrate; aPTT: activated Partial Thromboplastin Time; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension-Fragebogens; FIX: Gerinnungsfaktor IX; HAL: Hemophilia Activities List; Hem-A-QoL: Hemophilia Specific Quality of Life Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

ca. 340 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemgenix (Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 16. Juni 2022 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung des ATMP Etranacogen Dezaparvec im Anwendungsgebiet „Behandlung der Hämophilie B“ festgestellt. Mit Beschluss vom 25. Juli 2023 wurde die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-RL zur Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie beschlossen. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind sie außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etranacogen Dezaparvec sollte durch in der Therapie der Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.



Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise bezüglich des unter Etranacogen Dezaparovec erhöhten Risikos der Lebertoxizität, horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, Malignombildung im Zusammenhang mit der Genomintegration des Vektors sowie Thromboembolie. Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Etranacogen Dezaparovec	Es liegen keine Daten vor.

(Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2023)

Der pharmazeutische Unternehmer gibt keine direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 7 Satz 3 VerfO an und kommt somit seiner Verpflichtung nicht nach, die Kosten der Therapie auf Basis geeigneter Angaben darzulegen. Gemäß §§ 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 5, 131 Absatz 4 Satz 1 und 2 SGB V ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, dem G-BA die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu übermitteln, um preisliche Transparenz im Rahmen der Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V zu gewährleisten.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Etranacogen Dezaparvovez zur Behandlung der Hämophilie B ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. April 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovez eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. September 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Etranacogen Dezaparvovec
- **Handelsname:** Hemgenix
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie B (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** CSL Behring GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Anwendungsbegleitende Datenerhebung: Etranacogen Dezaparvovec

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug);
Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-01-D-937)

Modul 1

(PDF 615,95 kB)

Modul 2

(PDF 866,63 kB)

Modul 3A

(PDF 2,33 MB)

Modul 4A

(PDF 8,14 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4 – Subgruppenanalysen (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität)

(PDF 12,18 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4 – Subgruppenanalysen (Sicherheit)

(PDF 4,43 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 132,38 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 772,05 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 305,04 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 137,49 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahme- verfahren	Informationen
<ul style="list-style-type: none">• Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2023• Mündliche Anhörung: 11.09.2023 Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.	Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.
Stellungnahme abgeben	Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.08.2023 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile <i>Stellungnahme - Etranacogen Dezaparvovec - 2023-05-01-D-937</i>). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.
Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V zu übermitteln.	Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.
Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen	

und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 57,50 kB)

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. September 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
CSL Behring GmbH	22.08.2023
Novo Nordisk Pharma GmbH	17.08.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	18.08.2023
Roche Pharma AG	21.08.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	21.08.2023
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.08.2023
BioMarin Deutschland GmbH	22.08.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2023
Pfizer Pharma GmbH	22.08.2023
GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung) dgti (Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe) DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)	23.08.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
CSL Behring GmbH						
Hr. Neudörfer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. PD Dr. Gromer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Loske	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Stückemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kuckelsberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Bayer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Flacke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Hr. Lüddecke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Serdani-Neuhaus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Fr. Dr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Thomsen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
BioMarin Deutschland GmbH						
Hr. Stadler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Look	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Ecke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Rauchensteiner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung) dgti (Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe) DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)						
Hr. Univ.-Prof. Dr. Eichler (DGTI)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Miesbach (GTH)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann (DGHO)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Oldenburg (GTH)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	22.08.2023
Stellungnahme zu	Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®)
Stellungnahme von	CSL Behring GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den Wirkstoff Etrancogen dezaparvovec (Hemgenix®), nachfolgend als „EtranaDez“ bezeichnet, wurden am 01.08.2023 die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (IQWiG Bericht Nr. 1 602, Dossierbewertung Auftrag G23-10) veröffentlicht.</p> <p>Die zugelassene Indikation von EtranaDez lautet: <i>„Hemgenix® ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.“</i> [1].</p> <p>Einleitung und Beschreibung der Erkrankung</p> <p>Die Hämophilie B ist eine seltene, bisher unheilbare, angeborene Gerinnungsstörung, die auf einem Mangel des Gerinnungsfaktors IX (FIX) beruht und aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs meist bei Männern auftritt [2]. Charakteristisches klinisches Merkmal der Erkrankung sind insbesondere bei unbehandelten Patienten spontane oder inadäquate, lang anhaltende Blutungen, wobei hier insbesondere Muskel- und Gelenkblutungen typisch sind. Letztere betreffen häufig die Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke, wo sich als Folge eine Arthropathie mit hoher Morbidität entwickeln kann. Auch Blutungen in innere Organe oder intrakranielle Blutungen sind möglich und können zu bleibenden Schäden führen oder sogar lebensbedrohlich sein [3]. Blutungen stellen immer noch eine häufige Todesursache dar, im</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen zum Krankheitsbild sowie zum medizinischen Bedarf werden zu Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahr 2022 wurden beispielsweise 17,4 % der im European Hemophilia Safety Surveillance (EUHASS) Report erfassten Todesfälle durch Blutungen verursacht [4].</p> <p>Die FIX-Restaktivität bestimmt maßgeblich das Krankheitsbild einschließlich des Schweregrades der Hämophilie B [3; 5]. Die Zulassung von EtranaDez umfasst Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B unter Dauerprophylaxe, d. h., mit einer FIX-Restaktivität von 1 bis 5 % bzw. < 1 % [1; 6]. Daraus ergibt sich ein heterogenes phänotypisches Bild, das von Patienten mit nur gelegentlichen spontanen Blutungen bis hin zu schwer betroffenen Patienten mit häufigen spontanen Blutungen ohne erkennbares oder adäquates Trauma reicht [3; 5]. Bei Patienten mit schwerer bis mittelschwerer Hämophilie B treten spontane Blutungen oder Blutungen nach Bagateltraumen früh im Leben auf, in der Regel bereits im Neugeborenen- oder Säuglingsalter mit fortschreitender motorischer Entwicklung [5; 7].</p> <p>Sehr typisch für das Krankheitsbild sind wiederkehrende, oft schmerzhaft und die Bewegung einschränkende Blutungen in Gelenke (Häm-arthros[e]) und Muskulatur, wobei am häufigsten Sprunggelenk, Ellenbogen und Knie betroffen sind [7; 8]. Chronische Hämarthrosen verursachen eine Synovitis, in deren Folge das Synovialgewebe stärker mit Blutgefäßen durchzogen wird und die Wahrscheinlichkeit nachfolgender Blutungen oder Entzündungen steigt, wodurch ein Teufelskreis von Entzündungen und Blutungen entsteht. Dieser äußert sich vor allem mit wiederkehrenden Blutungen in dieselben Gelenke (sogenannte Zielgelenke/„Target Joints“), wodurch es mit der Zeit zu Gelenkversteifungen, -deformationen und frühzeitiger Arthrose einschließlich chronischer Schmerzen und Funktionseinschränkungen</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kommt [7; 9]. Muskelblutungen treten zwar seltener spontan auf als Gelenkblutungen und sind eher von traumatischer Genese, aber können aufgrund extremer Langwierigkeit und irreversibler Muskelschädigungen oder durch Kompression von Nerven und Gefäßen zu bleibenden Beeinträchtigungen führen [2; 3].</p> <p>Medizinischer Bedarf und Bedarfsdeckung</p> <p>Bisher wird die mittelschwere bis schwere Hämophilie B mit Hilfe einer Dauerprophylaxe mit einem FIX-Präparat behandelt; hierbei gilt eine Dauerprophylaxe mit einem Präparat mit verlängerter Halbwertszeit als Goldstandard [10; 11]. Die Präparate müssen gemäß Fachinformation alle zwei bis drei Tage (Standardhalbwertszeit) bzw. alle sieben bis 14 bzw. teilweise alle 21 Tage (verlängerte Halbwertszeit) infundiert werden [12-14]. Je nach Präparat und Dosierungsschema resultieren hieraus bis zu 150 Routineinfusionen pro Jahr. Hieraus ergibt sich ein Risiko für mögliche Komplikationen wie Gerinnselbildung oder Infektionen sowie eine erhebliche direkte Belastung für die Venen, so dass es hier zu Verhärtungen und Vernarbungen kommt, welche die Infusionen über die Jahre erschweren.</p> <p>Auch wenn sich durch die Dauerprophylaxe die Situation der Patienten bereits erheblich verbessert, treten selbst bei guter Adhärenz oft weiterhin wiederholt Blutungen auf [15]. Therapieprinzipbedingt schwanken die FIX-Plasmaspiegel stark, von relativ hohen Spiegeln unmittelbar nach der Infusion bis hin zu niedrigen Talspiegeln kurz vor der nächsten Infusion. Mit abnehmendem FIX-Plasmaspiegel steigt das Risiko für Blutungen immer weiter an [16]. Viele Patienten weisen außerdem auch keine gute Therapieadhärenz trotz der ihnen bekannten Risiken auf; der für die Therapie notwendige Zeitaufwand bzw. die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens werden hier als</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Haupthindernisse genannt [17]. Insgesamt ergibt sich hieraus der Bedarf für neue Therapien mit geringerer Behandlungslast, die zu dauerhafteren, konstanteren FIX-Plasmaspiegeln führen können, um hier eine nachhaltige Verbesserung der therapeutischen Optionen und der Outcomes für Patienten mit Hämophilie B zu erreichen.</p> <p>Hierin besteht das Therapieziel von EtranaDez, der ersten zugelassenen Gentherapie für die Hämophilie B. Es handelt sich um eine einmalig zu verabreichende Therapie, mit deren Hilfe eine langfristige Unabhängigkeit von regelmäßigen Faktorgaben und daraus folgend eine Reduktion der Behandlungslast und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden soll. Mittels eines rekombinanten Adeno-assoziierten-Virus-Serotyp-5 (AAV5)-Vektors wird hier das relevante Transgen – die codon-optimierte Padua-Variante des FIX-Gens unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) – gezielt in die Hepatozyten dirigiert, um hier eine kontinuierliche endogene FIX-Expression zu etablieren [18].</p> <p>Studienevidenz</p> <p>Wesentliche Evidenz für die Zulassung von EtranaDez und damit bewertungsrelevant sind aus Sicht von CSL Behring die zulassungsbegründende Phase III Studie HOPE-B sowie die supportive Phase IIb Studie CT-AMT-061-01. In beiden Studien wurde EtranaDez mit derselben Dosierung verwendet. Für beide Studien liegen konsistente Daten über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren in patientenrelevanten Endpunkten für alle vier bewertungsrelevanten Endpunktkategorien vor. Die Evidenz aus den Zulassungsstudien wird durch einen indirekten Vergleich gegenüber dem FIX-Präparat IDELVION® – einem halbwertszeitverlängerten FIX-Präparat, welches dem aktuellen Goldstandard der Dauerprophylaxe entspricht [11] – untermauert, der</p>	<p>Für Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte liegen Daten der einarmigen Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B) zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Studie HOPE-B sowie ein indirekter Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec im Rahmen der Studie HOPE-B und Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) vorgelegt. Beide vorliegenden Vergleiche sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und werden als nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Ergebniskonsistenz der direkten Zulassungsevidenz widerspiegelt. Der indirekte Vergleich wurde dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ebenfalls vorgelegt, welches zu dem Schluss kommt, dass die Methodik des indirekten Vergleichs dem best verfügbaren Ansatz entspricht, die Limitationen des Vergleichs nicht in der Methodik desselben zu begründen sind und der indirekte Vergleich grundsätzlich in die Entscheidungsfindung einzubeziehen ist [19].</p> <p>Evidenz zur Durabilität</p> <p>Hinsichtlich der Durabilität von EtranaDez liegen aus der Zulassungsevidenz in Form der Phase III Studie HOPE-B sowie der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 Daten über bis zu 5 Jahre hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit vor. In beiden Studien wurde EtranaDez mit derselben Dosierung verwendet. Modellierungen von Shah <i>et al.</i> zu EtranaDez zeigen außerdem, dass weniger als 11 % der Studienteilnehmer mit Ansprechen auf die Therapie (gemeinsame Auswertung der Studien HOPE-B und CT-AMT-061-01) 25,5 Jahre nach der Gabe von EtranaDez wieder ihr FIX-Ausgangsniveau von ≤ 2 % wieder erreicht haben würden. Weitere Modellierungen potenzieller zukünftiger mit EtranaDez behandelter Patienten zeigen, dass über 80 % von ihnen auch 25,5 Jahre nach der Verabreichung von EtranaDez eine FIX-Aktivität über 2 % aufweisen und damit in der Regel keine Prophylaxebehandlung benötigen würden [20]. Ein unter ähnlichen Gesichtspunkten verfasster Bericht des Institute for Clinical and Economic Review (ICER) gelangt zu einem ähnlichen Fazit, mit einer klinischen Wirksamkeit – definiert als Aufrechterhalten einer FIX-Aktivität von > 5 % – von EtranaDez im Base-Case-Szenario von bis zu 23 Jahren [21].</p>	<p>ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.</p> <p>Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für EtranaDez zur Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B bei Erwachsenen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weitere Daten mit AMT-060, welches bis auf das Codon für eine Aminosäure des Transgens identisch wie EtranaDez aufgebaut ist, zeigen hierzu konsistente Ergebnisse über insgesamt 5 Jahre [22; 23]. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) geht von einer Vergleichbarkeit von EtranaDez und AMT-060 im Hinblick auf Transduktionseffizienz, FIX-Proteinspiegel, Biodistribution, Ausscheidungsmuster und Gesamtsicherheit aus [24]. Wichtige Erkenntnisse zur Durabilität liefert außerdem eine frühere Studie von Nathwani <i>et al.</i>, welche mit Ausnahme des AAV-Serotyps ein mit AMT-060 identisches Präparat für ihre Studie verwendeten: Es wird sowohl das idente Transgen als auch der idente leberspezifische Promotor LP1 verwendet. Somit ist die für die Wirksamkeit verantwortliche Komponente bei beiden Präparaten deckungsgleich. Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit ursprünglich schwerer Hämophilie B blieb die gesteigerte FIX-Aktivität über einen Zeitraum von derzeit 10 bis 12 Jahren stabil [25-27]. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die nachhaltige, konstante FIX-Expression sowohl für AMT-060 als auch für die von Nathwani <i>et al.</i> erhobenen Daten.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

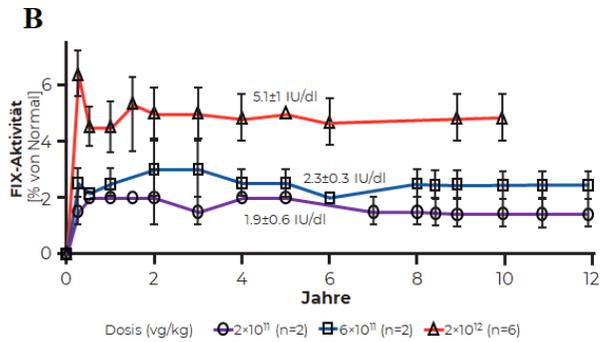
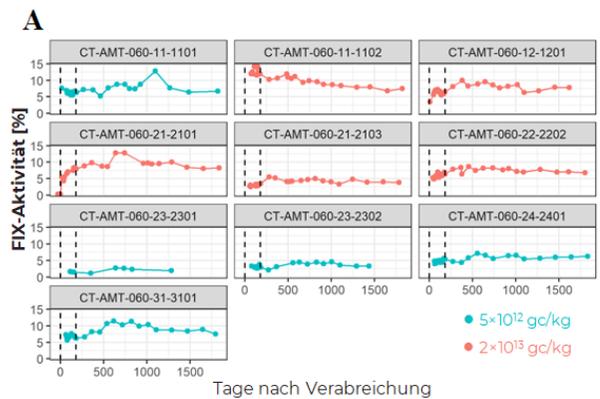


Abbildung 1: Darstellung der FIX-Aktivität für AMT-060 (A) und aus der Studie von Nathwani *et al.* (B)

Sowohl die Modellierung von Shah *et al.* als auch die Studie von Nathwani *et al.* finden Berücksichtigung bei der Beurteilung des NICE [19]. In der Gesamtschau zeigt sich, dass anhand der derzeit verfügbaren

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evidenz von einer langanhaltenden und stabilen Durabilität bei EtranaDez auszugehen ist.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Zusammengefasst ermöglicht eine einzige Gabe von EtranaDez eine dauerhafte, stabile Anhebung der mittleren FIX-Aktivität von 1,06 % unmittelbar vor der Anwendung von EtranaDez am Ende der Lead-In-Phase auf 36,25 % 2 Jahre nach der Behandlung mit EtranaDez. Hieraus resultiert ein anhaltender hämostatischer Schutz, welcher eine FIX-Dauerprophylaxe langfristig überflüssig macht sowie auch den On-Demand-Bedarf reduziert. EtranaDez verbindet hierbei eine zuverlässige Wirksamkeit mit gleichzeitig hoher Lebensqualität. Unter Gesamtschau der zur Verfügung stehenden Evidenz ist CSL Behring überzeugt, dass EtranaDez einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten aufweist.</p> <p>CSL Behring nimmt nachfolgend zu folgenden Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Evidenzpaket: Adäquatheit des intraindividuellen Vergleichs der Studie HOPE-B und Bewertungsrelevanz der Phase IIb Studie CT-AMT-061-012. Bewertungsrelevante Population und Auswertungszeiträume3. Patientenrelevante Endpunkte zu FIX-Aktivität, FIX-Ersatztherapie, Blutungsereignissen, Lebensqualität und Sicherheit	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Nutzenbewertung S. 8, Z. 4 ff.</p> <p>S. 22, Z. 38 ff.</p> <p>S. 25, Z. 14 ff.</p> <p>S. 25, Z. 20 ff.</p>	<p>1. Evidenzpaket: Adäquatheit des intraindividuellen Vergleichs der Studie HOPE-B und Bewertungsrelevanz der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01</p> <p><i>„Abweichend von der Einschätzung des pU werden die offene einarmige Phase-IIb-Studie mit 3 Patienten [...] als nicht für die Nutzenbewertung relevant erachtet [...].“</i></p> <p><i>„Die im SAP präspezifizierten Analysen für den intraindividuellen Vergleich zwischen Lead-In-Periode und der Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung werden nicht herangezogen (siehe Begründung in Kapitel 2.6). In der Nutzenbewertung werden die unkontrollierten Daten der Nachbeobachtungsperiode bis Monat 24 berücksichtigt.“</i></p> <p><i>„Weitere 5 Studienabbrüche erfolgten auf Wunsch des Patienten. Da die detaillierten Gründe für die Rücknahme der Einverständniserklärungen nicht vorliegen, kann das Risiko für eine Selektion nicht abschließend beurteilt werden.“</i></p> <p><i>„Während für die Einschätzung der EtranaDez-Behandlungseffekte Daten über 2 Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur 6 Monate. Potentielle zeitliche</i></p>	<p>Der pharmazeutischen Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec sowohl einen intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich im Rahmen der einarmigen Phase-III-Studie CT-AMT-061-02 (im folgenden HOPE-B) sowie einen indirekten Vergleich der Studie HOPE-B und der Studie PROLONG-9FP als externer Kontrolle vor.</p> <p>Darüber hinaus wird die offene, einarmige Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 vorgelegt, welche lediglich drei Patientinnen und Patienten einschließt und aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen Dezaparvovec bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B. In der Studie wurden 54 Männer ab einem Alter von 18 Jahren und mit einer Faktor-IX-Aktivität von ≤ 2 % eingeschlossen, welche seit mindestens zwei Monaten vor Screening eine stabile Behandlung mit einer Faktor-IX-Prophylaxe erhalten haben, mit Etranacogen Dezaparvovec behandelt. Unter anderem wurden Personen mit Faktor-IX-Antikörpern in der Vorgeschichte sowie Leberfunktionsstörungen</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25, Z. 34 ff.	<p><i>Schwankungen von Effektmotifikatoren können in einem 6-monatigen Zeitraum nicht vollständig erfasst werden. Hier sind Änderungen im Verhalten oder Tätigkeiten der Patienten im Zeitverlauf denkbar. In Bezug auf die Auswertungen zu den Blutungsereignissen wird in diesem Zusammenhang die Extrapolation der innerhalb von 6 Monaten beobachteten Ereignisse auf ein Jahr für die annualisierten Blutungsraten kritisch bewertet.“</i></p> <p><i>„Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus einer unzureichenden Definition der nicht-interventionellen Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann. Außer der Angabe einer „kontinuierlichen FIX-Prophylaxe“ liegen keine weiteren Informationen vor. Insbesondere fehlen Informationen zur Art der eingesetzten Prophylaxe bzw. Wirkstoffe und Dosierungen sowie Angaben zu möglichen Studienvorgaben hinsichtlich Therapieanpassungen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Zulassung von EtranaDez beruht auf der Phase III Studie HOPE-B sowie der supportiven Phase IIb Studie CT-AMT-061-01. Da bei Orphan Drugs die Nutzenbewertung auf Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt, ergibt sich dementsprechend eine Relevanz beider Studien – die Phase IIb Studie trotz der verhältnismäßig kleinen Patientenzahl, die Phase III Studie im Hinblick auf den intraindividuellen Vergleich (IIV) – für die hier</p>	<p>nicht eingeschlossen. Die Gabe von Etranacogen Dezaparvovec erfolgte durch eine einmalig verabreichte intravenösen Infusion. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung die annualisierte Blutungsrate (ABR). Darüber hinaus wurden als weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erfasst (siehe unten). Die Gesamtstudiendauer von ca. 5,5 Jahren setzt sich aus einer 26-wöchigen Lead-In-Periode, einer 52-wöchigen Behandlungs- und Post-Treatment-Periode sowie einer Langzeit-Follow-Up-Periode von 4 Jahren zusammen. Für die Nutzenbewertung wurde der 2-Jahres-Datenschnitt mit Studienbericht vom 20. Juni 2022 vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegende Nutzenbewertung zu EtranaDez. Bei der Studie CT-AMT-061-01 handelt es sich um eine mit der EMA abgestimmte Bridging-Studie zwischen der zuvor durchgeführten Studie zu AMT-060 und der zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie CT-AMT-061-01 noch geplanten Phase III Studie HOPE-B. Die Studie CT-AMT-061-01 entspricht hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien und der durchgeführten Studienprozeduren weitestgehend der Studie HOPE-B, so dass die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Daten analog zu denen der Studie HOPE-B interpretiert werden können. Ferner liegen für die Studie CT-AMT-061-01 bereits Daten für einen längeren Zeitraum als für die Studie HOPE-B vor, was unter Berücksichtigung der Relevanz von Langzeitwirksamkeit und -sicherheit für die Nutzenbewertung von Genterapien zusätzlich für die Relevanz dieser Studie für die Nutzenbewertung spricht.</p> <p>Neben der Nicht-Berücksichtigung der Phase IIb Studie im Rahmen der Nutzenbewertung durch den G-BA wird auch der präspezifizierte und zulassungsbegründende IIV der Studie HOPE-B im Rahmen der Nutzenbewertung als nicht relevant betrachtet. Dieses Vorgehen sieht CSL Behring als nicht sachgerecht an, da wichtige krankheitsspezifische Faktoren nicht berücksichtigt wurden:</p>	<p>der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.</p> <p>Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus einen indirekten Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec (Studie HOPE-</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Genetisch bedingte Pathogenese: Bei Patienten mit Hämophilie B liegt ein genetisch bedingter FIX-Mangel vor, der nicht durch äußerliche Einflüsse ausgelöst wird. • Chronischer Verlauf: Die Erkrankung verläuft chronisch und verändert die ihr eigene Charakteristik im weiteren Verlauf nicht, es gibt per se keine Progression oder Verbesserung. • Behandlungsbedürftigkeit: Die Patienten sind behandlungsbedürftig, entweder durch eine Dauerprophylaxe mit einem FIX-Präparat oder durch eine Gentherapie wie EtranaDez. • Der grundlegende Zustand der Patienten ist nach Absetzen der FIX-Exposition der gleiche wie vor der Exposition gegenüber FIX, so dass auch die Erhebungen von Daten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen pharmakologischen Intervention in beiden Fällen ident erfolgen kann und muss. <p>Übertragen auf die Studie HOPE-B und den präspezifizierten IIV ergeben sich daraus folgende Konsequenzen: Die Erhebung der Daten in standardisierter Form unabhängig von der jeweiligen Studienphase unter Verwendung derselben Endpunkte mit derselben Operationalisierung ermöglicht einen direkten Vergleich der unterschiedlichen Studienphasen. Da die Grunderkrankung an</p>	<p>B) mit Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) als externe Kontrolle vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber vier rekombinanten Faktor-IX-Präparaten durchgeführt wurde.</p> <p>Aufgrund von Limitationen durch die gewählte Analysepopulation der Studie HOPE-B sowie Kritikpunkten zur Identifikation von Confoundern einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren und zur Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Studienpopulationen, wird der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich durch die FIX-Substitution nicht verändert wird, beeinflusst die Dauerprophylaxe mit einem FIX-Präparat den Gesundheitszustand des Patienten nicht. Dies grenzt die Hämophilie B deutlich von anderen Anwendungsgebieten ab, da hier der seltene Fall eintritt, dass bei einem Cross-Over der Gesundheitszustand der Patienten gleichbleibt und somit der Behandlungseffekt ohne Abstriche hinsichtlich der Aussagekraft direkt geschätzt werden kann. Der Gesundheitszustand des Patienten ist zusammengefasst zu Beginn der FIX-Gabe und zu Beginn der Gentherapie identisch. Der IIV wurde auch vom NICE in der Bewertung von EtranaDez berücksichtigt. Im entsprechenden Bericht wird hierbei insbesondere die Reduktion von Blutungsepisoden unter EtranaDez im Allgemeinen und im Kontext mit der Lead-In-Phase hervorgehoben [19].</p> <p>Bei der Phase III Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale Einzeldosisstudie, die sich aus einer Screening-Phase, einer präspezifizierten, protokollgemäß überwachten und mindestens 6 Monate langen Lead-In-Phase, der Behandlungs- und Nachbehandlungsphase (bis Monat 12 nach der Behandlung mit EtranaDez) sowie einer Langzeit-Follow-Up-Phase (ab Monat 13 bis 5 Jahre nach der Behandlung mit EtranaDez) zusammensetzt. Im Rahmen des IIV wird die Lead-In-Phase während der die Patienten mit einer Dauerprophylaxe mit einem FIX-Präparat behandelt wurden mit den Daten nach der Behandlung mit EtranaDez verglichen. Die Dauer der Lead-In-Phase von mindestens</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6 Monaten entspricht hierbei den allgemeinen Anforderungen des G-BA an die Mindeststudiendauer für klinische Studien chronischer Erkrankungen und wird somit auch im vorliegenden Fall als adäquat angesehen [28; 29]. Da die Patienten in der Studie HOPE-B bereits im Median seit deutlich mehr als 30 Jahren mit ihrer Krankheit leben und bereits im Vorfeld dauerhaft eine Dauerprophylaxe erhalten haben, ist die Dauer der Lead-In-Phase aus Sicht von CSL Behring angemessen, um alle potenziellen Effektmodifikationen abzubilden. Die Patienten haben ihre Lebensführung bereits an ihre Erkrankung angepasst, Änderungen im Verhalten der Patienten orientieren sich hier weniger an saisonalen Gegebenheiten, sondern vielmehr am Zeitpunkt des Erhalts der Dauerprophylaxe: ggf. für Blutungen stärker exponierendes Verhalten unmittelbar nach Gabe, wenn FIX-Plasmaspitzenpiegel erreicht werden, risikoärmeres Verhalten bei FIX-Talspiegeln. Somit sind potenzielle Effektmodifikationen aufgrund der kurzen Abstände zwischen den Infusionen hinsichtlich ihres potenziellen Einflusses bereits im Rahmen der 6-monatigen Lead-In-Phase adäquat berücksichtigt. Auch die EMA kam im Rahmen eines Scientific Advices zu dem Schluss, dass im Fall der schweren Hämophilie B keine Saisonalität der Erkrankung vorliegt. Im Rahmen desselben Scientific Advices wurde außerdem die Eignung der Auswertung der Blutungsereignisse in Form der ABR bestätigt [24]. Anhand der nachfolgenden Abbildung 2 zeigt sich,</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass Blutungsereignisse zufallsverteilt über die gesamte Lead-In-Phase auftreten.	

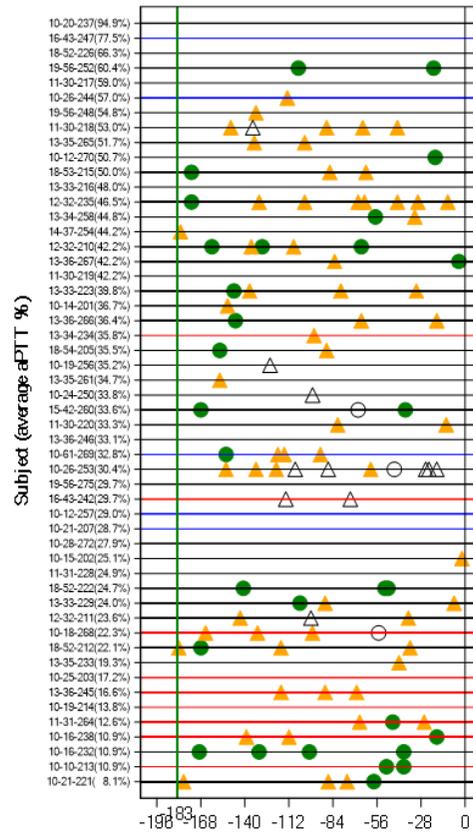


Abbildung 2: Blutungsereignisse während der Lead-In-Phase (grüner Kreis: spontane mit FIX-Präparat behandelte Blutung; weißer Kreis: spontane Blutung ohne Behandlung mit FIX-Präparat; gelbes Dreieck: andere mit FIX-Präparat behandelte Blutung; weißes Dreieck: andere Blutung ohne Behandlung mit FIX-Präparat)

In der Lead-In-Phase erhielten die Patienten eine kontinuierliche Dauerprophylaxe mit entsprechenden FIX-Präparaten. Eine Übersicht über die eingesetzten Präparate findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1:

Tabelle 1: Übersicht FIX-Dauerprophylaxe in der Lead-In-Phase

Parameter	MITT (N = 52)	FAS (N = 54)
FIX-Präparat für die Dauerprophylaxe, n (%)		
Alprolix®	21 (40,4)	21 (38,9)
Benefix®	19 (36,5)	19 (35,2)
IDELVION®	8 (15,4)	9 (16,7)
Rixubis®	3 (5,8)	4 (7,4)
Rebinyn® ¹	1 (1,9)	1 (1,9)
Mittlerer Verbrauch pro Infusion (IU/kg)		
Alprolix®	58,83	58,83
Benefix®	39,20	39,20
IDELVION®	36,36	38,79
Rixubis®	38,04	38,04
Rebinyn® ¹	37,38	33,54

FAS: Full Analysis Set; FIX: Gerinnungsfaktor IX; IU: International Unit (internationale Einheit); MITT: modifizierte Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Merkmal

1: Bei Rebinyn® handelt es sich um den Handelsnamen für Refixia® (Nonacog beta pegol) in den USA.

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Dauerprophylaxe gibt es gemäß Studienprotokoll keine Beschränkungen bezüglich der Möglichkeit von Therapieanpassungen. Da es sich um nicht-interventionelle Studienmedikation handelt, war eine entsprechende Anpassung des FIX-Präparates, der Dosierung und/oder der Anwendungshäufigkeit bei klinischer Indikation jederzeit möglich. Lediglich ein vollständiges Absetzen der Dauerprophylaxe war nicht erlaubt.</p> <p>Im Unterschied zu bereits im Rahmen vorheriger Nutzenbewertungen betrachteten IIV handelt es sich bei der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B um eine prospektive Datenerhebung innerhalb Studie mit denselben Endpunkte mit den identen Operationalisierungen und in denselben Studienzentren wie auch nach der Behandlung mit EtranaDez. Somit wurden auch die Daten der Dauerprophylaxe bereits im Rahmen eines kontrollierten Studiensettings erhoben und die Datenqualität unterscheidet sich nicht zwischen den einzelnen Beobachtungsperioden. Es werden ausschließlich prospektive Daten in die Auswertung einbezogen.</p> <p>In der Nutzenbewertung wurde außerdem angemerkt, dass für 5 der insgesamt 13 Patienten, welche die Studie nach der Lead-In-Phase abgebrochen haben, der Abbruchgrund „Wunsch des Patienten“ vermerkt war und hier keine detaillierteren Gründe vorliegen und somit das Risiko einer Selektion nicht abschließend beurteilbar sei. Wie bereits die Deklaration von Helsinki klar festlegt, steht es</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Rahmen von klinischen Studien jederzeit frei, ihre Einverständniserklärung zur Studienteilnahme ohne weitere Begründungen zurückzunehmen. Dementsprechend handelt es sich hierbei um ein übliches Vorgehen und die Dokumentation weiterer Informationen ist für derartige Fälle nicht vorgesehen. Aus Sicht von CSL Behring ergibt sich hieraus keine Einschränkung der Aussagekraft der Studie HOPE-B.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>CSL Behring fordert sowohl die Berücksichtigung des präspezifizierten intraindividuellen Vergleichs der Studie HOPE-B sowie der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 als für die Nutzenbewertung relevante Auswertung bzw. Studie.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Nutzenbewertung S. 22, Z. 22 ff. S. 23, Z. 8 ff.</p>	<p>2. Bewertungsrelevante Population und Auswertungszeiträume</p> <p><i>„Mit der mITT-Population geht eine Selektion von Patienten einher, die auf die Therapie angesprochen haben. Daher wird diese Analysepopulation als nicht methodisch adäquat bewertet. Die Analysen in Modul 4 des Dossiers, die in dieser Population durchgeführt wurden, werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p><i>„Der Ausschluss der ersten 6 Monate Beobachtungszeit nach EtranaDez-Behandlung aus den Analysen wird in den Studienunterlagen damit begründet, dass sich die Beurteilung der Genterapie-Effekte auf Blutungen auf einen Zeitraum nach vollständigem Wirkungseintritt (ab stabiler FIX-Expression) beziehen sollte. Dieser Argumentation wird nur zum Teil gefolgt. Da alle Blutungen für die Betroffenen relevant sind und je nach Lokalisation und Schwere auch zu dauerhaften Schäden führen, sollten alle nach der Genterapie aufgetretenen Blutungen in den Auswertungen berücksichtigt werden.“</i></p> <p>Anmerkung: Die modifizierte Intention-to-Treat (mITT) Population wurde nicht wie vom G-BA in der Nutzenbewertung behauptet auf Basis einer Selektion derjenigen Patienten gebildet, welche auf die Behandlung mit EtranaDez angesprochen hatten. Vielmehr handelt es sich um</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Berücksichtigung ausschließlich der Fachinformations-konform behandelten Patienten. Einer der ausgeschlossenen Patienten erhielt eine EtranaDez-Teildosis von < 10 % und damit eine deutlich geringere Dosis als gemäß Fachinformation vorgesehen. Der zweite ausgeschlossene Patient wies einen Anti-AAV5-Antikörper-Titer von 1 : 3212 und damit massiv über demjenigen von 1 : 678 auf, welcher in Abschnitt 4.4 der Fachinformation im Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ als Grenze genannt ist [1].</p> <p>Aus Transparenzgründen werden ergänzend mit der Stellungnahme die Ergebnisse des Full Analysis Sets (FAS) für den IIV eingereicht [30]. Relevanter Beobachtungszeitraum der Analysen für EtranaDez ist hierbei Monat 7 bis 24 nach EtranaDez-Behandlung. Dies stellt aus Sicht von CSL Behring aus zwei Gründen den wesentlichen Beobachtungszeitraum dar: Zum einen setzt die endogene FIX-Produktion nicht unmittelbar nach der Behandlung ein, sondern es vergeht eine gewisse (individuell unterschiedliche) Zeit, bis eine ausreichende endogene FIX-Expression der Hepatozyten erreicht ist. Zum anderen handelt es sich aufgrund der Weiterführung der Dauerprophylaxe mit einem FIX-Präparat bis zum vollständigen Wirkeintritt von EtranaDez ohnehin um kontaminierte Daten, die keine eindeutige Trennung des Effekts von EtranaDez vom Effekt der Dauerprophylaxe zulassen. Um sicherzugehen, dass die beobachtete Wirksamkeit ausschließlich aus der Behandlung mit</p>	<p>Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EtranaDez resultiert, wird der Zeitraum Monat 7 bis 24 nach EtranaDez-Behandlung von CSL Behring als bewertungsrelevant betrachtet.</p> <p>Ein Vergleich der entsprechenden Ergebnisse der mITT-Population mit den Ergebnissen des FAS zeigt eine Konsistenz der Daten unabhängig von der Analysepopulation. Somit stimmen die Aussagen hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens für beide Analysepopulationen überein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zusatznutzen von EtranaDez ist unter Berücksichtigung des Zeitraums Monat 7 bis 24 nach EtranaDez-Behandlung sowie unter Betrachtung der mITT-Population abzuleiten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p>S. 14, Z. 43 ff.</p> <p>S. 24, Z. 7 ff.</p>	<p>3. Patientenrelevante Endpunkte zu FIX-Aktivität, FIX-Ersatztherapie, Blutungsereignissen, Lebensqualität und Sicherheit</p> <p>FIX-Aktivität</p> <p><i>„Der Endpunkt FIX-Aktivität wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Als Parameter für die Therapiesteuerung wird die endogene FIX-Aktivität aber ergänzend im Anhang dargestellt.“</i></p> <p><i>„Für Patienten ohne unkontaminierte Werte in der Nachbeobachtungsperiode wurde der Baseline-Wert für die Imputation des fehlenden Wertes verwendet. Als Baseline-FIX-Aktivitätswerte wurden generell die in der Anamnese dokumentierten Hämophilie-Schweregrade verwendet: Wenn der Patient einen dokumentierten schweren FIX-Mangel aufwies (FIX-Plasmaspiegel < 1 %), wurde sein Baseline-FIX-Aktivitätswert mit 1 % imputiert. Bei einem dokumentierten mittelschweren FIX-Mangel (FIX-Plasmaspiegel ≥ 1 % und ≤ 2 %) wurde der Baseline-FIX-Aktivitätswert mit 2 % imputiert.“</i></p> <p><i>Die Rationale für die Imputation der Baseline-Werte ist nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen wird daher kritisch bewertet. Es werden nur die absoluten Werte zum Zeitpunkt Monat 24 ergänzend dargestellt.“</i></p>	<p><i>Faktor-IX-Aktivität</i></p> <p>Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer schweren oder mittelschweren Hämophilie B leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Faktor-IX-Aktivität erlangen. Es bleibt unklar, wie sich die Faktor-IX-Aktivität langfristig über den Beobachtungszeitraum der Studie HOPE-B hinaus entwickelt.</p> <p>Bei dem Endpunkt Faktor-IX-Aktivität handelt es sich um einen Parameter, der nicht per se patientenrelevant ist, da es sich um einen Laborparameter handelt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt wurden im Beschluss ergänzend dargestellt.</p> <p>Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden. Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die FIX-Aktivität ist der zentrale und unmittelbare Grund für die klinischen Symptome der Patienten. Ihre Anhebung ist das Ziel aller bisher zugelassenen Hämophilie B-Therapien. Die unmittelbare Patientenrelevanz ist für die Faktortherapie vielfach und gut belegt. Die Relevanz der FIX-Aktivität geht damit weiter über die auch in der Nutzenbewertung erwähnte Rolle in der Therapiesteuerung hinaus. Dies spiegelt jedoch nur einen Teilaspekt wider. Die FIX-Restaktivität bestimmt das Krankheitsbild einschließlich der Schwere der Hämophilie B [3; 5]. Je geringer die FIX-Restaktivität, desto höher ist der Schweregrad der Hämophilie B und desto mehr neigen die Patienten zu Blutungsereignissen, insbesondere zu Spontanblutungen ohne vorausgehende Traumata. Hierzu liegen Daten aus den „Cost of Haemophilia in Europa: a Socioeconomic Survey“ (CHESS) Studien vor: Für jede relative Erhöhung der FIX-Aktivität um 1 % sinkt die durchschnittliche annualisierte Blutungsrate (ABR) um 0,08. Für diese Korrelation konnte statistische Signifikanz gezeigt werden [31]. Eine weitere Analyse von den Uijl <i>et al.</i> bei Hämophilie-Patienten belegt ebenfalls, dass eine Erhöhung der Faktor-Restaktivität mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Blutungsrate verbunden ist [32]. Da aus Sicht des G-BA Blutungsereignisse einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen, etabliert der Nachweis einer Korrelation der</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FIX-Aktivität mit diesem Endpunkt in Form der ABR die auch für die FIX-Aktivität vorliegende Patientenrelevanz. Mit zunehmender Häufigkeit der Blutungen steigt auch entsprechend das Risiko für Gelenkschädigungen und andere Spätfolgen der Hämophilie B. Die FIX-Aktivität ist somit allen weiteren patientenrelevanten Ereignissen vorgelagert und stellt auch für sich allein genommen bereits einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Die Imputation der Baseline-Werte für Patienten ohne unkontaminierte Werte in der Nachbeobachtungsperiode wurde im Sinne einer Imputation gemäß Last Observation Carried Forward (LOCF) gewählt. Als Baseline-Wert für die Analyse gilt bei allen Patienten die zuletzt in der Lead-In-Phase gemessene FIX-Aktivität, welche aufgrund der zu dem Zeitpunkt noch erhaltenen Dauerprophylaxe mit einem FIX-Präparat in jedem Fall einen kontaminierten Wert darstellt. Auch alle weiteren in der Lead-In-Phase erhobenen Werte stellen mit derselben Begründung kontaminierte Werte da. Als größtmögliche Annäherung an einen unkontaminierten Wert wird daher der in der Anamnese dokumentierte Hämophilie-Schweregrad verwendet. Für einen unkontaminierten Wert müsste der Patient die Dauerprophylaxe absetzen, was aus ethischen Gründen nicht vertretbar ist. Eine entsprechende Imputation der Baseline-Werte erfolgte für die mITT-Population jedoch nicht, da alle Patienten über mindestens</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16, Z. 2 ff.	<p>einen unkontaminierten Wert in der Nachbeobachtungsperiode verfügten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>CSL Behring fordert die Berücksichtigung der Change from Baseline-Analysen für die FIX-Aktivität und die Anerkennung der FIX-Aktivität als patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>FIX-Ersatztherapie</p> <p><i>„Der Endpunkt bildet Dosen und/oder Applikationshäufigkeiten ab, welche nicht per se patientenrelevant sind. Sollten diesbezügliche Elemente relevant für Patienten sein, so sollte sich dies in den Endpunktkategorien Sicherheit, Lebensqualität und/oder Morbidität widerspiegeln. Jedoch kann eine langfristige Vermeidung regelmäßiger Prophylaxe oder Bedarfsbehandlungen mit Gerinnungsfaktor-Präparaten patientenrelevant sein, sofern dadurch andere Endpunkte (z. B. Blutungsrate) nicht negativ beeinflusst werden.</i></p> <p><i>Der Anteil der Patienten ohne Verwendung an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe stellt keine geeignete Operationalisierung zur langfristigen Vermeidung von FIX-Ersatztherapie dar, da sie sich zum einen nur auf die FIX-Prophylaxe bezieht, die Bedarfsbehandlung nicht betrachtet und eine Verwendung von exogenem FIX in weniger als 80 % der Zeit</i></p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>innerhalb eines zusammenhängenden 3-Monats-Zeitraums unberücksichtigt lässt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Insbesondere für Erwachsene mit schwerer Hämophilie sowie für Erwachsene mit mittelschwerer Hämophilie, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten, wird eine dauerhafte Substitution mit einem FIX-Präparat von den Leitlinien empfohlen [9]. Aus der dauerhaften und regelmäßigen Notwendigkeit von Infusionen mit FIX-Präparaten resultiert jedoch eine deutliche Belastung durch die lebenslange intravenöse Behandlung der Patienten einschließlich eines negativen Einflusses auf ihre Lebensqualität. Neben dem damit assoziierten Zeitaufwand bringen sie auch eine psychische Belastung mit sich [33]. Die Präparate müssen gemäß Fachinformation alle zwei bis drei Tage (Standardhalbwertszeit) bzw. alle sieben bis 14 bzw. teilweise alle 21 Tage (verlängerte Halbwertszeit) infundiert werden [12-14]. Je nach Präparat und Dosierungsschema resultieren hieraus bis zu 150 Routineinfusionen pro Jahr. Darüber hinaus muss der Patient seine beruflichen und privaten Aktivitäten an die Infusionsrhythmen und die Faktorspiegel anpassen.</p> <p>Diese häufigen Gefäßverletzungen durch die regelmäßigen Infusionen führen mit der Zeit zu Vernarbungen und anderen Gefäßveränderungen, welche die Infusionen über die Zeit</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Z. 31 ff.	<p>zunehmend erschweren. Benötigen die Patienten keine FIX-Ersatztherapie aufgrund der Wiederaufnahme der endogenen FIX-Produktion durch die Behandlung mit EtranaDez, stellt dies somit eine wesentliche und relevante Erleichterung für die Patienten dar. Jede Verringerung dieser für die Patienten erheblichen Behandlungslast sowohl in Bezug auf die Häufigkeit der Infusionen als auch für die benötigte Menge an FIX-Präparat ist unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte zur FIX-Ersatztherapie einschließlich der Patienten ohne Wiederaufnahme der Dauerprophylaxe sind aus Sicht von CSL Behring in der Nutzenbewertung zur berücksichtigen.</p> <p>Blutungsereignisse</p> <p><i>„Limitationen in der Validität ergeben sich jedoch aus dem Wechsel der Erhebungsmethodik vom e-Diary zum Papiertagebuch nach Beendigung der Post-Treatment-Periode (Monat 12). Eine unterschiedliche Compliance der Patienten beim Ausfüllen der verschiedenen Tagebücher und damit eine eingeschränkte Validität der Daten kann nicht ausgeschlossen werden. Es konnten keine Informationen zur Datenvollständigkeit der Tagebücher bzw.</i></p>	<p><i>Blutungsereignisse und annualisierte Blutungsraten (ABR)</i></p> <p>Der Endpunkt ABR ist der primäre Endpunkt der Studie HOPE-B. Darüber hinaus erfolgte die Erfassung jeglicher Blutungsereignisse in einem elektronischen Tagebuch (e-Diary). Während der Lead-In-Periode erhielten die Patienten ein Training zum Führen des Patiententagebuchs.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25, Z. 28 ff.	<p><i>Angaben zu fehlenden Werten identifiziert werden. Der Einfluss fehlender Werte kann daher nicht beurteilt werden. So bestehen Unsicherheiten, ob es sich bei Tagen ohne Dokumentation einer Blutung tatsächlich um blutungsfreie Tage oder um fehlende Werte handelt. Das gilt vor allem für die Langzeit-Follow-up-Periode, bei der das Papiertagebuch verwendet wurde, für die eine schlechtere Compliance der Patienten wahrscheinlicher erscheint.“</i></p> <p><i>„In der Lead-In-Periode dokumentierten die Patienten die Blutungsereignisse in einem e-Diary. In der Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung wurde für die ersten 12 Monate ebenfalls das e-Diary und danach ein Papiertagebuch eingesetzt (siehe Kapitel 2.3.2), woraus Unsicherheiten bezüglich einer vollständigen Erfassung der Blutungen vor allem für die Nachbeobachtungsperiode resultieren.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Methodik der Datenerhebung für die Blutungsereignisse wurde im Studienprotokoll bereits vor dem Einschluss der ersten Patienten und damit vor dem Beginn der Lead-In-Phase und der Behandlung der ersten Patienten festgelegt. Dabei war die Erhebungsmethodik in der Lead-In-Phase und in den ersten 12 Monaten nach der Behandlung mit EtranaDez (der Behandlungs- und Nachbehandlungsphase) identisch und erfolgte mittels elektronischem Tagebuch (electronic diary, e-Diary). Für das e-Diary</p>	<p>Neben Ergebnissen zur Anzahl an Blutungen werden annualisierte Blutungsraten für alle Blutungen sowie differenziert nach Blutungsart (Gelenkblutungen, Spontanblutungen, Blutungen bedingt durch Trauma) für alle sowie für mit Faktor-IX behandelte Blutungen vorgelegt. Insbesondere die behandlungsbedürftigen Blutungen werden dabei als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat neben den Ergebnissen zur ABR für den Beobachtungszeitraum von 7 bis 24 Monaten aus dem Dossier Ergebnisse für die gesamte Studienperiode von 0 bis 24 Monaten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt. Im Beschluss werden die Ergebnisse zu Blutungsereignissen für die gesamte Studienperiode dargestellt, da Blutungen im gesamten Zeitraum nach der Etranacogen Dezaparvovec Gabe patientenrelevant sind.</p> <p>Bei ca. 43 % der Patienten traten keine Blutung zwischen Tag 22 und Monat 24 nach der Gabe von Etranacogen Dezaparvovec auf. Darüber hinaus trat bei ca. 61 % der Patienten keine mit Faktor-IX behandelte Blutung im gesamten Studienverlauf auf.</p> <p>Die geschätzte jährliche Blutungsrate (ABR) für „alle Blutungen“ liegt bei 1,01 und für „mit Faktor-IX behandelte Blutungen“ bei 0,82.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde die Datenvollständigkeit über integrierte Alarmer sichergestellt: Zum e-Diary zählen das Infusions-/Blutungstagebuch und das tägliche Abendtagebuch. Das Infusions-/Blutungstagebuch muss ausgefüllt werden, um alle neuen Informationen zu melden, sobald sie verfügbar sind, z. B. eine Blutung, sobald sie auftritt, eine FIX-Infusion oder die Meldung einer gestoppten Blutung [34]. Außerdem vervollständigt der Patient das Abendtagebuch einmal täglich [35]. Dieses Modul erscheint täglich zwischen 18:00 und 23:59:59 Uhr. Der Zweck dieses Moduls besteht darin, dass der Patient jeden Tag auf sein Tagebuch zugreift, um neue Informationen einzugeben oder zu bestätigen, dass keine neuen Informationen eingegeben werden müssen. So wird der Patient automatisch auch noch einmal daran erinnert, falls er eine ggf. notwendige Dokumentation des Infusions-/Blutungstagebuchs im Laufe des Tages vergessen hat. Es ist wichtig, dass der Patient bestätigt, dass keine neuen Daten eingegeben werden müssen, damit ein vollständiger Datensatz ohne fehlende Informationen vorliegt. Mehrere integrierte Alarmer sollen die Patienten daran erinnern, das e-Diary zu Hause zu führen. Bei Eintragung eines Blutungsereignisses wurde das Studienzentrum kontaktiert, um eine Überprüfung der Eintragung und eine Beurteilung des Blutungsereignisses zu ermöglichen.</p> <p>Das Papiertagebuch, welches ab Monat 13 nach der EtranaDez-Behandlung (= Beginn der Langzeit-Follow-Up-Phase) das e-Diary</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ersetzt, dient lediglich zur Dokumentation von Infusionen bzw. Blutungen und ähnelt der Dokumentation, welche der Patient im Rahmen der Dauerprophylaxe vor Studieneinschluss aus seiner Routinebehandlung gewohnt ist. Blutungsfreie Tage werden nicht dokumentiert, d. h., Tage ohne Dokumentation sind blutungsfreien Tagen gleichzusetzen. Die Eintragung eines Blutungsereignisses war analog zum e-Diary ebenfalls Anlass für einen Kontakt mit dem Studienzentrum.</p> <p>Es wurde ein Vergleich der ABR für die verschiedenen Berichtszeiträume durchgeführt (siehe Tabelle 2). Hierbei zeigt sich, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Berichterstattung der Patienten gibt. Die berichteten Blutungsereignisse bei stabilen FIX-Aktivitätsspiegeln ist sehr konsistent, wenn man den Zeitraum Monat 7 bis 12 (Erhebung mittels e-Diary) nach Behandlung mit EtranaDez mit Monat 13 bis 18 nach Behandlung mit EtranaDez (Erhebung mittels Papiertagebuch) vergleicht. Im Wesentlichen werden die Meldungen von Blutungsereignissen in beiden Behandlungszeiträumen durch vier Patienten getrieben, welche unabhängig von der Erhebungsmethodik vergleichbare Blutungsereignisse berichten.</p> <p><i>Tabelle 2: Übersicht FIX-Dauerprophylaxe in der Lead-In-Phase</i></p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Parameter	Lead-In-Phase (N = 54)	Monat 7 bis 12 nach Behandlung mit EtranaDez (N = 54)	Monat 13 bis 18 nach Behandlung mit EtranaDez (N = 54)	
	Anzahl Patienten mit Blutungen	40	14	14	
	Anzahl Blutungen	136	26	28	
	Anzahl mit FIX behandelte Blutungen	118	14	16	
	Anzahl unbehandelte Blutungen ¹	18	12	12	
	Mittlere Anzahl Blutungen/Pat ient (Min, Max)	2,5 (0, 10)	0,5 (0, 4)	0,5 (0, 6)	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42, Z. 33 ff.	Nicht-adjustierte ABR	4,11	1,02	1,15	<p><i>Haemophila-specific Quality of Life Index for Adults (Ham-A-QoL)</i></p> <p>Der Ham-A-QoL ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Hämophilie und wird in der Studie HOPE-B eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 41 Items die in sechs Domänen unterteilt werden: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Sorgen, Konsequenzen von Blutungen, emotionale Auswirkungen, Bedenken hinsichtlich der Behandlung. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten vier Wochen. Antworten werden auf einer Skala von 0 („niemals“) bis 5 („immer“)</p>
<p>ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in der Population 1: Nicht mit FIX-Präparat behandelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von CSL Behring handelt es sich bei der Operationalisierung der Blutungsereignisse um eine valide Datenerhebung, die entsprechend vollumfänglich im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Lebensqualität <i>„Die Lebensqualität wurde in der Studie mittels des Messinstrumentes Hem-A-QoL erhoben. Je nach Domäne (Skala 0–100) wurden im Vergleich zu Baseline zu Monat 24 mittlere Veränderungen zwischen 1 und 10 Punkten berichtet, wobei die Spanne der mittleren Baselinewerte bei 10–44 Punkten lag (Tabelle 15). Aufgrund des unkontrollierten Designs lassen sich</i></p>					

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, Z. 37 ff. S. 36, Z. 4 ff.	<p><i>keine Aussagen hinsichtlich der Effekte von EtranaDez auf die Lebensqualität ableiten.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) ist ein validiertes und auch bereits zuvor vom G-BA im hier vorliegenden Indikationsgebiet anerkanntes Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie [36; 37]. Auch wenn CSL Behring von der Relevanz des IIV für die Nutzenbewertung überzeugt ist (siehe hierzu die Ausführungen unter „2. Bewertungsrelevante Population und Auswertungszeiträume“), so sind aus Sicht von CSL Behring auch basierend auf den Hem-A-QoL Erhebungen in einem unkontrollierten Setting Aussagen hinsichtlich der Lebensqualität möglich.</p> <p>Bei den Responderanalysen dient jeweils der letzte Wert der Lead-In-Phase als Baseline-Wert für die Nachbeobachtungsperiode. Derartige Analysen erlauben eine Interpretation der Veränderungen auch ohne einen direkten Vergleich, da es sich hierbei um die unmittelbar durch den Patienten selbst erfahrene Veränderungen bezüglich des Einflusses der Erkrankung auf seine Lebensqualität handelt. Eine Kontextualisierung in Form vergleichender Daten gegenüber einem Kontrollarm ist hier für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen nicht zwingend</p>	<p>angegeben und können zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert werden. Neben dem Gesamtscore werden Domänen-Scores gebildet. Höhere Werte weisen auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen hin.</p> <p>Je nach Domäne wurden im Vergleich von Baseline zu Monat 24 mittlere Veränderungen zwischen 1 und 10 Punkten berichtet, wobei die Spanne der mittleren Baselinewerte bei 10 – 44 Punkten lag. Aufgrund des unkontrollierten Designs lassen sich keine Aussagen hinsichtlich der Effekte von Etracogon Dezaparvovec auf die Lebensqualität ableiten.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erforderlich, insbesondere da durch die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.1 verwendeten Grenzen für eine Response von 15 % die klinische Relevanz des beobachteten Unterschiedes bereits als gegeben anzusehen ist [38].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>CSL Behring fordert die Berücksichtigung der Ergebnisse zur Lebensqualität auf Basis des Hem-A-QoL in der Nutzenbewertung.</p> <p>Sicherheit</p> <p><i>„Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE Ereignisse der Grunderkrankung umfassen können (z. B. Verschlechterung des Zustandes).“</i></p> <p><i>„Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Rahmen der Auswertungen der Sicherheitsendpunkte liegen keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten Unerwünschten Ereignissen (UE) enthalten sind.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten der Studie HOPE-B auf. Bis zum 2-Jahres-Datenschnitt sind bei 20 % der 54 Patienten schwere UE und bei 26 % schwerwiegende UE</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß Studienprotokoll wurden u. a. die folgenden situativen Ereignisse nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet: „Erwartete tägliche Fluktuationen einer zuvor bestehenden Erkrankung, welche zu Beginn der Studie bekannt war, oder entdeckt wurde und sich nicht verschlechterte“. Diese Einschränkung wurde vorgenommen, damit Ereignisse im Zusammenhang mit der Hämophilie <u>nicht</u> im Rahmen der Sicherheitsauswertungen berücksichtigt wurden. Dementsprechend handelt es sich bei allen im Rahmen des Modul 4 und des Studienberichts dargestellten Sicherheitsauswertungen um Auswertungen <u>ohne</u> Berücksichtigung von Hämophilie-bezogenen Ereignissen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ist richtigzustellen, dass die vorgelegten Analysen keine Ereignisse der Grunderkrankung beinhalten.</p>	<p>aufgetreten. Bei einem Patienten führte ein UE zum frühzeitigen Abbruch der Infusion, sodass nur eine Teildosis verabreicht wurde.</p>

Literaturverzeichnis

1. CSL Behring GmbH 2023. Fachinformation Hemgenix 1 x 10¹³ Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.
2. Bolton-Maggs, P. H. & Pasi, K. J. 2003. Haemophilias A and B. *Lancet*, 361, 1801-9.
3. Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D., Shapiro, A. D. & Blanchette, V. 2021. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 45.
4. European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) 2023. EUHASS Quarterly report for 2022: Q1 - Q4 (1 January 2022 - 31 December 2022). Report as of 27 January 2023.
5. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinas, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., Pierce, G. F., panelists, W. F. H. G. f. t. M. o. H. & co, a. 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26 Suppl 6, 1-158.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Dossierbewertung Projekt G23-10, Version 1.0, Stand 26.07.2023, IQWiG-Berichte Nr. 1602.
7. Alshaikhli, A. & Rokkam, V. R. 2022. Hemophilia B. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
8. Peyvandi, F., Garagiola, I. & Young, G. 2016. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*, 388, 187-97.
9. Rodriguez-Merchan, E. C. 2012. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. *Adv Prev Med*, 2012, 201271.
10. Hermans, C. & Dolan, G. 2020. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and modalities-a practical review. *Ther Adv Hematol*, 11, 2040620720966888.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Albutrepenonacog alfa (D-734) vom 21. Februar 2022.
12. Collins, P. W., Young, G., Knobe, K., Karim, F. A., Angchaisuksiri, P., Banner, C., Gursel, T., Mahlangu, J., Matsushita, T., Mauser-Bunschoten, E. P., Oldenburg, J., Walsh, C. E., Negrier, C. & paradigm, I. 2014. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*, 124, 3880-6.
13. Powell, J. S., Pasi, K. J., Ragni, M. V., Ozelo, M. C., Valentino, L. A., Mahlangu, J. N., Josephson, N. C., Perry, D., Manco-Johnson, M. J., Apte, S., Baker, R. I., Chan, G. C., Novitzky, N., Wong, R. S., Krassova, S., Allen, G., Jiang, H., Innes, A., Li, S., Cristiano, L. M., Goyal, J., Sommer, J. M., Dumont, J. A., Nugent, K., Vigliani, G., Brennan, A., Luk, A., Pierce, G. F. & Investigators, B. L. 2013. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*, 369, 2313-23.
14. Santagostino, E., Martinowitz, U., Lissitchkov, T., Pan-Petes, B., Hanabusa, H., Oldenburg, J., Boggio, L., Negrier, C., Pabinger, I., von Depka Prondzinski, M., Altisent,

- C., Castaman, G., Yamamoto, K., Alvarez-Roman, M. T., Voigt, C., Blackman, N., Jacobs, I. & Group, P.-F. I. S. 2016. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*, 127, 1761-9.
15. Krishnan, S., Vietri, J., Furlan, R. & Duncan, N. 2015. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia*, 21, 64-70.
 16. Shapiro, A. D., Ragni, M. V., Valentino, L. A., Key, N. S., Josephson, N. C., Powell, J. S., Cheng, G., Thompson, A. R., Goyal, J., Tubridy, K. L., Peters, R. T., Dumont, J. A., Ewart, D., Li, L., Hallen, B., Gozzi, P., Bitonti, A. J., Jiang, H., Luk, A. & Pierce, G. F. 2012. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*, 119, 666-72.
 17. Zappa, S., McDaniel, M., Marandola, J. & Allen, G. 2012. Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: results from the 2010 practice patterns survey. *Haemophilia*, 18, e140-53.
 18. Pipe S. W. *et al.* 2020. First data from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy Trial: Efficacy and Safety of Etranacogene Dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX variant; AMT-061) in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B Treated Irrespective of Pre-existing Anti-Capsid Neutralizing Antibodies.
 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023. Draft guidance consultation - Etranacogene dezaparvovec for treating moderately severe or severe haemophilia B.
 20. Shah, J., Kim, H., Sivamurthy, K., Monahan, P. E. & Fries, M. 2022. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin*, 1-11.
 21. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2022. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value.
 22. Miesbach, W., Meijer, K., Coppens, M., Kampmann, P., Klamroth, R., Schutgens, R., Tangelder, M., Castaman, G., Schwable, J., Bonig, H., Seifried, E., Cattaneo, F., Meyer, C. & Leebeek, F. W. G. 2018. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood*, 131, 1022-31.
 23. Miesbach, W., Meijer, K., Coppens, M., Kampmann, P., Klamroth, R., Schutgens, R., Castaman, G., Sawyer, E. K. & Leebeek, F. W. G. 2021 Five Year Data Confirms Stable FIX Expression and Sustained Reductions in Bleeding and Factor IX Use Following AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-severe Hemophilia B.
 24. European Medicines Agency (EMA) 2017. Scientific Advice, AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061.
 25. Nathwani, A. C., Reiss, U. M., Tuddenham, E. G., Rosales, C., Chowdary, P., McIntosh, J., Della Peruta, M., Lheriteau, E., Patel, N., Raj, D., Riddell, A., Pie, J., Rangarajan, S., Bevan, D., Recht, M., Shen, Y. M., Halka, K. G., Basner-Tschakarjan, E., Mingozzi, F., High, K. A., Allay, J., Kay, M. A., Ng, C. Y., Zhou, J., Cancio, M., Morton, C. L., Gray, J. T., Srivastava, D., Nienhuis, A. W. & Davidoff, A. M. 2014. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*, 371, 1994-2004.

26. Nathwani, A. C., Tuddenham, E. G., Rangarajan, S., Rosales, C., McIntosh, J., Linch, D. C., Chowdary, P., Riddell, A., Pie, A. J., Harrington, C., O'Beirne, J., Smith, K., Pasi, J., Glader, B., Rustagi, P., Ng, C. Y., Kay, M. A., Zhou, J., Spence, Y., Morton, C. L., Allay, J., Coleman, J., Sleep, S., Cunningham, J. M., Srivastava, D., Basner-Tschakarjan, E., Mingozzi, F., High, K. A., Gray, J. T., Reiss, U. M., Nienhuis, A. W. & Davidoff, A. M. 2011. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*, 365, 2357-65.
27. Nathwani, A. C. & Tuddenham, E. G. D. 2020. Haemophilia, the journey in search of a cure. 1960-2020. *Br J Haematol*, 191, 573-8.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Riociguat (pulmonal arterielle Hypertonie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung Auftrag A20-31, Version 1.0, Stand 10.06.2020, IQWiG-Berichte Nr. 929.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung Auftrag A21-137, Version 1.0, Stand 11.01.2022, IQWiG-Berichte Nr. 1270.
30. CSL Behring GmbH 2023. Anhang zur Stellungnahme - Daten Full Analysis Set.
31. Burke, T., Shaikh, A., Ali, T. M., Li, N., Konkle, B. A., Noone, D., O'Mahony, B., Pipe, S. & O'Hara, J. 2023. Association of factor expression levels with annual bleeding rate in people with haemophilia B. *Haemophilia*, 29, 115-22.
32. den Uijl, I. E., Fischer, K., Van Der Bom, J. G., Grobbee, D. E., Rosendaal, F. R. & Plug, I. 2011. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*, 17, 41-4.
33. Hacker, M., Geraghty, S. & Manco-Johnson, M. 2001. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*, 7, 392-6.
34. CSL Behring LLC 2019. AMT-061-02 eCOA Handheld_Infusion Bleeding Diary_German (Germany)_v2.00.
35. CSL Behring LLC 2019. AMT-061-02 eCOA Handheld_Daily Evening Diary_German (Germany)_v2.00.
36. Riva, S., Bullinger, M., Amann, E. & von Mackensen, S. 2010. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the international classification of functioning, disability and health (ICF, ICF-CY). *Health and quality of life outcomes*, 8, 1-14.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum 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 SGB V - Eftrenonacog alfa.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022.

5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	17. August 2023
Stellungnahme zu	Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®; Hämophilie B)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.08.2023 eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (EtranaDez; Hemgenix®) der Firma CSL Behring GmbH veröffentlicht.</p> <p>EtranaDez wird angewendet zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.</p> <p>EtranaDez ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p>Anmerkung: Extra Anlage - Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren</p> <p>Neben der Nutzenbewertung des G-BA lässt sich der Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec vom 01.08.2023 auch ein Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln entnehmen, die aufgrund der Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Etranacogen Dezaparvovec für das hier bewertete Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Novo Nordisk bittet um Klarstellung,</p> <ul style="list-style-type: none">• was die genauen Voraussetzungen dafür sind, damit Wirkstoffe als mögliche Kombinationspartner benannt werden, da die hier aufgezählte Kombinationstherapie mit Albutrepenonacog alfa (Idelvion) und Eftrenonacog alfa (Alprolix) nicht Teil der	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachinformation von EtranaDez unter Abschnitt 4.1 ist und bittet um Transparenz und Nachvollziehbarkeit bezüglich der Benennung des Kombinationspartners</p> <ul style="list-style-type: none"> • ob der hier benannte Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit EtranaDez eingesetzt werden kann, auch Teil der vom G-BA entwickelten Wirkstoffliste von Kombinationswirkstoffen sein wird. <p>NovoNordisk weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass eine Kombinationsbenennung, die darauf basiert, dass in der Fachinformation eine Kombinationstherapie lediglich nicht ausgeschlossen ist („Verbotsmodell“) als gesetzeswidrig zu qualifizieren sein dürfte. Statt-dessen ist davon auszugehen, dass eine Kombinationsbenennung nur zulässig ist, wenn für das zu bewertende Arzneimittel eine Kombinationstherapie positiv erlaubt ist („Erlaubnismodell“). Der Kombinations-abschlag dürfte folglich nur für Arzneimittel anfallen, für die die konkrete Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen ist.</p> <p>Dass das „Erlaubnismodell“ hier Anwendung finden soll, lässt sich aus der Formulierung von §35a Abs.3 Satz 4 SGB V ableiten, in dem es heißt, dass „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.“ Das maßgebliche Tatbestandsmerkmal ist also ein „Können“ der Kombinations-therapie „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ in dem je-weils zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies spricht nicht für das „Verbotsmodell“, sondern eher für das „Erlaubnismodell“. Hinzu kommt, dass der Gesetzgeber nicht „lediglich“</p>	<p>fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf die Fachinformation abstellt, sondern ausdrücklich auf die arzneimittelrechtliche Zulassung selbst. Dies untermauert ebenfalls, dass es hier um die Erlaubniswirkung geht.</p> <p>Gleichzeitig kritisiert Novo Nordisk, dass mit der aufgeführte Kombinationstherapie, wie der G-BA selbst in seinem Entwurf angibt, keine Aus-sage verbunden ist, inwieweit diese dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Stattdessen wird ein Wirk-stoff als angebliche Kombination ausgewiesen, der keineswegs durch die Fachinformation abgedeckt ist.</p> <p>Hinzu kommt, dass bereits bei den Preisverhandlungen grundsätzlich immer sämtliche Kombipartner in allen zugelassenen Anwendungsgebieten berücksichtigt werden. Ein weiterer Abschlag wäre somit eine Doppelregulierung.</p>	<p>dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B</u></p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>(angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

5.3 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	17. August 2023
Stellungnahme zu	Etranacogen dezaparvovec / Hemgenix
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Etrancogen dezaparvovec ist zugelassen „zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.“</p> <p>Bei der Hämophilie B handelt es sich um eine seltene, bisher nicht heilbare, angeborene Gerinnungsstörung aufgrund eines Mangels an Gerinnungsfaktor IX. Unbehandelt treten spontane und oftmals langanhaltende Blutungen auf. Wiederkehrenden Blutungen bspw. in dieselben Gelenke verursachen mit der Zeit Gelenkversteifungen, -deformationen und frühzeitiger Arthrose einschließlich chronischer Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Auch Muskelblutungen führen zu bleibenden Beeinträchtigungen.</p> <p>Bisher wird die mittelschwere bis schwere Hämophilie B mit Hilfe einer Dauerprophylaxe mit einem Faktor-IX-Präparat behandelt. Die Präparate müssen regelmäßig infundiert werden. Anhängig vom Dosierungsschema können über 100 Infusionen pro Jahr erforderlich sein.</p> <p>Vorliegend handelt es sich um die erste Gentherapie für die Hämophilie B. Die Gabe erfolgt einmalig. Eine langfristige Unabhängigkeit von regelmäßigen Faktorgaben ist das Ziel. Mittels eines rekombinanten Vektors wird das relevante Transgen gezielt in die Hepatozyten eingeschleust. Der Körper kann in der Folge Faktor IX wieder selbst herstellen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen zum therapeutischen Kontext werden zu Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Ergebnis wird nach einmaliger Gabe von Etranacogen dezaparvec eine belastbare Erhöhung der Faktor-IX-Aktivität und ein anhaltender Blutungsschutz erreicht.	
<p><u>Vorliegende Evidenz als bestverfügbare Evidenz anerkennen</u></p> <p>Mit der zulassungsbegründenden Phase III Studie HOPE-B sowie der supportive Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 liegen konsistente Daten über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren vor. Ergänzend wurde ein indirekter Vergleich zur Untermauerung der direkten Zulassungsevidenz vorgelegt. Vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wurde festgestellt, dass die Methodik des indirekten Vergleichs dem bestverfügbaren Ansatz entspricht und dieser grundsätzlich in die Entscheidungsfindung einzubeziehen ist⁴. Die vorgelegten Studien sollten daher zusammen mit den weiteren Daten zur Stützung der Stabilität des Behandlungseffekts als bestverfügbare Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren anerkannt werden.</p>	<p>Für Etranacogen Dezaparvec zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte liegen Daten der einarmigen Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B) zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Studie HOPE-B sowie ein indirekter Vergleich von Etranacogen Dezaparvec im Rahmen der Studie HOPE-B und Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) vorgelegt. Beide vorliegenden Vergleiche sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und werden als nicht ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.</p> <p>Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des</p>

⁴ National Institute for Health and Care Excellence; Draft guidance consultation - Etranacogene dezaparvec for treating moderately severe or severe haemophilia B, verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10699/documents/draft-guidance> (letzter Zugriff: 17.08.2023)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B bei Erwachsenen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	21. August 2022
Stellungnahme zu	Etranacogene dezaparvovec
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. August 2023 die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a für den Wirkstoff Etranacogene dezaparvovec veröffentlicht (1).</p> <p>Die Evidenzgrundlage besteht hierbei aus der einarmigen Studie HOPE B, einem intraindividuellen Vergleich, der einarmigen Phase-IIb-Studie CT-AMT061-01 und einem indirekten Vergleich gegenüber Albutrepenonacog alfa. Zur Bewertung des G-BA wird allerdings nur das einarmige Studienkonzept herangezogen. Hierzu möchten wir im spezifischen Aspekt der vorliegenden Stellungnahme Stellung beziehen.</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	<p>Der G-BA zieht den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten intraindividuellen Vergleich (Vorher-Nachher-Vergleich) aufgrund des fehlenden Parallelgruppendesigns nicht zur Nutzenbewertung heran und begründet dies damit, dass aufgrund der fehlenden Kontrolle potentielle zeitbedingte Schwankungen von Effektmodifikatoren bei den Patienten und somit ein hohes Verzerrungspotential entstünden.</p> <p>Die folgenden Punkte sprechen für das Heranziehen eines intraindividuellen Vergleichs im Rahmen einer Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Hämophilie:</p> <p>Die Hämophilie B weist als genetisch bedingte und chronisch verlaufende Erkrankung in der Regel – auch langfristig - keine Progredienz der Grunderkrankung auf. Hiervon ist auch der individuell über lange Zeiträume klinisch stabile Blutungsphänotyp betroffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie B ist zudem mit der dauerhaften Blutungsprophylaxe eine lebenslang gleichbleibende Therapiemodalität Versorgungsstandard (2, 3). Diese Konstellation aus einer nicht-progredienten Erkrankung mit stabilem Phänotyp bei kontinuierlicher und gleichbleibender Therapie macht die schwere</p>	<p>Der pharmazeutischen Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec sowohl einen intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich im Rahmen der einarmigen Phase-III-Studie CT-AMT-061-02 (im folgenden HOPE-B) sowie einen indirekten Vergleich der Studie HOPE-B und der Studie PROLONG-9FP als externer Kontrolle vor.</p> <p>Darüber hinaus wird die offene, einarmige Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 vorgelegt, welche lediglich drei Patientinnen und Patienten einschließt und aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen Dezaparvovec bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B. In der Studie wurden 54 Männer ab einem Alter von 18 Jahren und mit einer Faktor-IX-Aktivität von ≤ 2 % eingeschlossen, welche seit mindestens zwei Monaten vor Screening eine stabile Behandlung mit einer Faktor-IX-Prophylaxe erhalten haben, mit Etranacogen Dezaparvovec behandelt. Unter anderem wurden Personen mit Faktor-IX-Antikörpern in der Vorgeschichte sowie Leberfunktionsstörungen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p>Hämophilie B zu einem idealen Kandidaten für einen intraindividuellen Vergleich, weil sie einen direkten Vergleich von strukturidentischen Patienten ermöglicht (4). Bei seltenen und spezifischen Erkrankungen besteht eine weitere Herausforderung darin, die für eine Strukturgleichheit erforderliche Fallzahl im Rahmen eines Parallelgruppendesigns zu erzielen. Hier kann der intraindividuelle Vergleich eine Möglichkeit zur Generierung vergleichender Evidenz darstellen, bei der jeder eingeschlossene Patient seine eigene identische Kontrolle bildet (4).</p> <p>Die vom pU eingereichten indirekten Vergleiche werden vom G-BA nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da aufgrund methodischer Limitationen eine Bewertung nicht möglich sei. Wir möchten darauf hinweisen, dass bei Vorliegen der entsprechenden Informationen zur Selektion der Analysepopulation und das Vorgehen bei der Confounderauswahl ein indirekter Vergleich gute Evidenz zur vergleichenden Nutzenbewertung liefern kann, falls keine direkt vergleichenden Daten verfügbar sind (5).</p>	<p>nicht eingeschlossen. Die Gabe von Etranacogen Dezaparvovec erfolgte durch eine einmalig verabreichte intravenösen Infusion. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung die annualisierte Blutungsrate (ABR). Darüber hinaus wurden als weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erfasst (siehe unten). Die Gesamtstudiendauer von ca. 5,5 Jahren setzt sich aus einer 26-wöchigen Lead-In-Periode, einer 52-wöchigen Behandlungs- und Post-Treatment-Periode sowie einer Langzeit-Follow-Up-Periode von 4 Jahren zusammen. Für die Nutzenbewertung wurde der 2-Jahres-Datenschnitt mit Studienbericht vom 20. Juni 2022 vorgelegt.</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.</p> <p>Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><i>Indirekter Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus einen indirekten Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec (Studie HOPE-B) mit Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) als externe Kontrolle vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber vier rekombinanten Faktor-IX-Präparaten durchgeführt wurde.</p> <p>Aufgrund von Limitationen durch die gewählte Analysepopulation der Studie HOPE-B sowie Kritikpunkten zur Identifikation von Confoundern einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren und zur Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Studienpopulationen, wird der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec.
2. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 - in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.; 2020.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6:1–158, 2020. doi: 10.1111/hae.14046.
4. Wagle JA, Flacke J-P, Knoerzer D, Ruof J, Merkesdal S. Intraindividual Comparisons to Determine Comparative Effectiveness: Their Relevance for G-BA's Health Technology Assessments. *Value Health*; 24(5):744–52, 2021. doi: 10.1016/j.jval.2020.11.016.
5. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*; 112(47):803–8, 2015. doi: 10.3238/arztebl.2015.0803.

5.5 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	21. August 2023
Stellungnahme zu	Etranacogen Dezaparvovec/ Hemgenix®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der CSL Behring GmbH (nachfolgend CSL) und die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum laufenden Verfahren von Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte [1].</p> <p>Takeda vermarktet unter anderem das Arzneimittel Nonacog gamma (rekombinanter Gerinnungsfaktor IX, RIXUBIS®), welches zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in jeder Altersgruppe zugelassen [2]. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Etranacogen Dezaparvovec und Nonacog gamma. Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 Verfo ist Takeda somit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt.</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec.</p> <p><u>Allgemeine Anmerkung zu den Daten zur Langzeiteffektivität von Etranacogen Dezaparvovec</u></p> <p>Die Langzeiteffektivität der Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec ist gegenwärtig noch nicht abschließend zu beurteilen, vor dem Hintergrund,</p>	<p>Für Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte liegen Daten der einarmigen Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B) zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass derzeit ausschließlich ein Interimsdatenschnitt mit 2 Jahren Beobachtungsdauer vorliegt:</p> <p>So wird im EPAR berichtet, dass es unklar ist, wie lange die Wirkung dieser einmaligen Therapie anhalten wird [3].</p> <p>Bei Betrachtung der Faktor-IX Ersatztherapien nach der Intervention, lässt sich beobachten, dass nach 24 Monaten, 24,7% (n=13) der Patienten in der Zulassungsstudie HOPE-B weiterhin mit Faktor-IX-Präparaten behandelt werden [4].</p> <p>Auch die Fachinformation weist auf die Notwendigkeit einer dauerhaften engmaschigen Überwachung der Patienten hin: Eine Langzeitüberwachung der Leber und Faktorspiegel ist erforderlich [1].</p> <p>Daten aus der beendeten Studie nach 5 Jahren und vom Nachsorgeregister für Hämophilie-Patienten sind folglich für die Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit wichtig und bleiben abzuwarten.</p>	<p>Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Studie HOPE-B sowie ein indirekter Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec im Rahmen der Studie HOPE-B und Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) vorgelegt. Beide vorliegenden Vergleiche sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und werden als nicht ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.</p> <p>Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B bei Erwachsenen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p><u>Allgemeine Anmerkung zu den Daten zur Sicherheit von Etranacogen Dezaparvovec</u></p>	<p>Im Rahmen der Auswertungen der Sicherheitsendpunkte liegen keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec wird als sehr häufige Nebenwirkung eine zelluläre Immunantwort mit Erhöhung der Leberenzyme Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase beobachtet [1]. Diese Hepatotoxizität tritt häufig im Zusammenhang mit der Behandlung von AVV-basierten Gentherapien auf und wird auch für Etranacogen Dezaparvovec im EPAR berichtet [3].</p> <p>Daher empfiehlt der Hersteller bei ALT-Werten oberhalb der Normgrenze innerhalb der ersten 3 Monate eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht zu ziehen, um die Immunreaktion in der Leber zu dämpfen (Abschnitt 4.4, [1]). Ein ALT-Anstieg über die Normgrenze hinaus, trat bei 40,4% (n=23) der Patienten auf (Tabelle 4, [1]).</p> <p>Die Erhöhung der Leberenzyme kann darüber hinaus zu Langzeitschäden der Leber führen, die eine Anwendung von Immunsuppressiva nötig macht [5].</p> <p>Ein weiterer Aspekt in Zusammenhang mit einem auftretenden Anstieg der Lebertransaminasen, ist die Annahme, dass der Anstieg der Lebertransaminasen ein Signal für eine immunvermittelte Schädigung der Hepatozyten darstellt und damit die Wirksamkeit der Gentherapie herabsetzen kann [1].</p> <p>Folgerichtig wird in der Fachinformation empfohlen, die Leberwerte und die Faktor-IX-Aktivität nach der Verabreichung von Etranacogen Dezaparvovec zu überwachen (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor-IX-Aktivität“), 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.</p>	<p>erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten Unerwünschten Ereignissen (UE) enthalten sind.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten der Studie HOPE-B auf. Bis zum 2-Jahres-Datenschnitt sind bei 20 % der 54 Patienten schwere UE und bei 26 % schwerwiegende UE aufgetreten. Bei einem Patienten führte ein UE zum frühzeitigen Abbruch der Infusion, sodass nur eine Teildosis verabreicht wurde.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. CSL, CSL Behring GmbH Fachinformation Hemgenix 1 × 10¹³ Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2023.
2. Takeda, Takeda GmbH Fachinformation RIXUBIS 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. /2000 I.E. / 3000 I.E. 2022.
3. EMA, European Medicines Agency. *European Public Assessment Report: Hemgenix, International non-proprietary name: etranacogene dezaparvovec, Procedure No. EMEA/H/C/004827/0000.* 2023.
4. G-BA, G-BA Nutzenbewertung zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B). 2023.
5. Leebeek, F.W.G. and W. Miesbach, *Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues.* Blood, 2021. **138**(11): p. 923-931.

5.6 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22.08.2023
Stellungnahme zu	Etranacogen Dezaparvovec/Hemgenix®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®) (nachfolgend EtranaDez) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 01.08.2023 veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von EtranaDez im Anwendungsgebiet der schweren und mittelschweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist Zulassungsinhaber des Wirkstoffs Eftrenonacog alfa (Alprolix®), welches für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborenem Faktor-IX-Mangel) in allen Altersstufen zugelassen ist. Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu EtranaDez, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der Hämophilie B von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu der Benennung von Kombinationen, der Relevanz des Endpunktes FIX-Aktivität sowie zu Aspekten des Studiendesigns der Zulassungsstudie HOPE-B.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 2 bis 3	<p>Zitate aus der Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren (2):</p> <p>Seite 2 bis 3:</p> <p>„Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Etranacogen Dezaparovec zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte eingesetzt werden können:</p> <p>Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte</p> <p>Albutrepenonacog alfa (Idelvion), Eftrenonacog alfa (Alprolix).“</p> <p>Seite 3:</p> <p>„Die Prüfung erfolgte unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel VerFO des G-BA.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Vorgehensweise des G-BA bei der Bestimmung der Wirkstoffe, die als Kombinationstherapie eingesetzt werden können, erfüllt nicht die Anforderungen aus § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V, da die benannten Therapien gemäß Ziffer 4.1 der Fachinformation keine arzneimittelrechtliche Zulassung besitzen, aufgrund derer sie als Kombinationen mit den genannten Kombinationspartnern eingesetzt werden können. Es liegt keine klinische Studie sowie medizinische Evidenz für eine Anwendung der benannten Kombinationstherapien vor, im Gegenteil, die Therapien sind als Monotherapien entwickelt worden.</p> <p>Der G-BA benennt Wirkstoffe, welche im bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sind und für die gemäß Fachinformation keine Kontraindikation für die Kombination besteht. Anders formuliert erscheint es dem G-BA für die Benennung als Kombinationstherapie ausreichend, dass ein Wirkstoff für das Anwendungsgebiet zugelassen ist und eine gemeinsame Anwendung mit dem bewerteten Wirkstoff nicht explizit kontraindiziert ist. Diese Rationale bewertet Sobi als medizinisch nicht sachgemäß und rechtswidrig.</p>	<p>für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folglich liegen aus Sicht von Sobi die Voraussetzungen für die Benennung von Kombinationspartnern gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V für die Wirkstoffe EtranaDez mit Eftrenonacog alfa und Albutrepenonacog alfa nicht vor, weshalb sie durch den G-BA nicht als Kombinationspartner zu benennen sind.</p>	<p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>
<p>Seite 14 und 15</p>	<p>Zitate aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Seite 14:</p> <p>„Der Endpunkt FIX-Aktivität wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Als Parameter für die Therapiesteuerung wird die endogene FIX-Aktivität aber ergänzend im Anhang dargestellt.“</p> <p>Seite 15:</p> <p>„Bei der endogenen FIX-Aktivität und dem FIX-Proteinspiegel handelt es sich um Laborparameter, die als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt werden. Jedoch ist die endogene</p>	<p><i>Faktor-IX-Aktivität</i></p> <p>Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer schweren oder mittelschweren Hämophilie B leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Faktor-IX-Aktivität erlangen. Es bleibt unklar, wie sich die Faktor-IX-Aktivität langfristig über den Beobachtungszeitraum der Studie HOPE-B hinaus entwickelt.</p> <p>Bei dem Endpunkt Faktor-IX-Aktivität handelt es sich um einen Parameter, der nicht per se patientenrelevant ist, da es sich um</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FIX-Aktivität ein Parameter für die Therapiesteuerung, anhand dessen in der klinischen Praxis die Notwendigkeit der Langzeitprophylaxe eingeschätzt wird.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die mangelnde Aktivität von FIX ist ursächlicher Auslöser der Erkrankung. Die ausreichende Substitution dieser mangelnden Aktivität stellt somit das Grundprinzip der Therapie dar. Dabei stellt die Aufrechterhaltung einer ausreichend hohen FIX-Aktivität einen validen, therapiesteuernden Parameter dar. Dieser wird maßgeblich von den allgemeinen pharmakokinetischen Parametern des FIX-Präparats beeinflusst. Es zeigt sich weiterhin, dass im Plasma gemessene Talspiegel von halbwertszeitverlängertem rekombinantem FIX zwar mit niedrigen Blutungsraten korrelieren, die Verteilung des FIX im extravaskulären Raum aber ebenso eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Blutungen zu spielen scheint. Dies liefert einen möglichen Hinweis, warum mit allen halbwertszeitverlängerten rekombinanten FIX sehr niedrige Blutungsraten erreicht werden, obwohl sich die Talspiegel nach gleicher Dosis deutlich unterscheiden können.</p> <p>Die pharmakokinetischen Profile liefern wichtige Informationen darüber, wie sich ein spezielles FIX-Präparat auch im Vergleich mit anderen Präparaten verhält. Zur Einschätzung und Bewertung eines</p>	<p>einen Laborparameter handelt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt wurden im Beschluss ergänzend dargestellt.</p> <p>Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden. Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gerinnungsfaktorpräparats ist die Darstellung der pharmakokinetischen Eigenschaften daher zwingend notwendig.</p> <p>Aus Sicht von Sobi ist die FIX-Aktivität als patientenrelevanter Endpunkt zur Bestimmung des Zusatznutzens von EtranaDez heranzuziehen.</p>	

<p>Seite 25</p>	<p>Zitate aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Seite 25:</p> <p>„Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte im Vorher-Nachher-Vergleich auf den methodischen Limitationen des Studiendesigns beruhen und allein durch Verzerrungen zustande kommen (z. B. Rate Ratio von 0,25 ([95%-KI 0,17; 0,35]; $p < 0,0001$) für den Vergleich der annualisierten Blutungsrate der 24-monatigen Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung versus der 26-wöchigen Lead-In-Periode mit Berücksichtigung der gesamten Beobachtungszeit der Nachbeobachtung für die Zeit unter Risiko (einschließlich kontaminierter Zeiträume)).“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Zulassungsstudie HOPE-B handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase-III-Studie bei männlichen Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen Dosis EtranaDez wurde unter anderem im Rahmen eines intra-individuellen Vergleichs untersucht. Innerhalb der sechsmonatigen Lead-In-Periode wurden Patienten mit einer kontinuierlichen FIX-Prophylaxe behandelt, ehe sie bei Erfüllung der notwendigen Kriterien eine Behandlung mit EtranaDez erhielten.</p> <p>Rund 57 % der prophylaktisch behandelten Patienten wurden dabei mit halbwertszeitverlängerten rekombinanten Präparaten therapiert, was einmal mehr die Relevanz dieser Produkte in der Patientenversorgung unterstreicht.</p> <p>Der G-BA lehnt die Darstellung intra-individueller Vergleiche ab, da diese grundsätzlich mit hoher Unsicherheit behaftet seien.</p> <p>Für das Anwendungsgebiet der Hämophilie B liegen zur Durchführung von klinischen Studien klare Leitlinien vor (3-5). Unter</p>	<p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.</p> <p>Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.</p>
---------------------	---	--

	<p>Berücksichtigung dieser Leitlinien sind intra-individuelle Vergleiche die beste Evidenz, welche in diesem Anwendungsgebiet, verfügbar sind.</p> <p>Die Anwendung intraindividuelle Vergleiche, um den Zusatznutzen eines Arzneimittels in diesem Kontext zu beschreiben, sollte aus Sicht von Sobi dringend Berücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung erfahren.</p>	<p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><i>Indirekter Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus einen indirekten Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec (Studie HOPE-B) mit Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) als externe Kontrolle vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber vier rekombinanten Faktor-IX-Präparaten durchgeführt wurde.</p> <p>Aufgrund von Limitationen durch die gewählte Analysepopulation der Studie HOPE-B sowie Kritikpunkten zur Identifikation von Confoundern einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren und zur Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Studienpopulationen, wird der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
--	---	---

Literaturverzeichnis

1. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Etranacogen Dezaparvovec. 2023.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Etranacogen Dezaparvovec. 2023.
3. EMA. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2011.
4. EMA. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2015.
5. EMA. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2018.

5.7 Stellungnahme der BioMarin Deutschland GmbH

Datum	22.08.2023
Stellungnahme zu	Etranacogen Dezaparvovec
Stellungnahme von	BioMarin Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Firma BioMarin Deutschland GmbH nimmt hiermit Stellung zu der am 1. August 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO zum Wirkstoff Etranacogene Dezaparvovec (Hämophilie A, Abkürzung: EtranaDez).</p>	
<p>Der G-BA zieht den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten intraindividuellen Vergleich (Vorher-Nachher-Vergleich) nicht für die Nutzenbewertung heran, mit der Begründung, dass bei intraindividuellen Vergleichen unklar sei, ob die beobachteten Veränderungen auf die Intervention oder auf andere äußere Einflüsse zurückzuführen sind.</p> <p>Im Folgenden führt BioMarin Gründe an, welche für die Berücksichtigung eines intraindividuellen Vergleichs im Rahmen der Nutzenbewertung einer Gentherapie im Anwendungsgebiet der Hämophilie sprechen:</p> <p>Bei der Hämophilie handelt es sich um eine seltene und chronische Erkrankung, welche durch einen genetisch bedingten Mangel an Blutgerinnungsfaktoren charakterisiert ist. (Hämophilie B: FIX). Dieser Mangel bleibt über die gesamte Lebensspanne der Erkrankten stabil bestehen und ist nicht progredient. Die Therapie besteht laut international anerkannten Guidelines in einer lebenslangen Blutungsprophylaxe mit FIX-Ersatztherapie, die vom erwachsenen Patienten selbst verabreicht wird. Das Selbstmanagement, d. h. die</p>	<p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fähigkeit der Patienten, den täglichen Umgang mit ihrer Gesundheit und ihrer medizinischen Versorgung selbst in die Hand zu nehmen, ist bei Hämophilie von entscheidender Bedeutung. Menschen mit Hämophilie müssen zudem in der Lage sein, die Blutungssymptome zu kontrollieren, um ihre Gesundheit, Gelenkintegrität und funktionelle Unabhängigkeit zu erhalten [1,2].</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) stellen laut den „Allgemeinen Methoden“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Goldstandard für Nutzenbewertungen dar, da sich die im Zuge der Randomisierung entstehenden Gruppen bezüglich möglicher Störfaktoren ausgleichen [3].</p> <p>Klinische Studien in seltenen Erkrankungen bringen jedoch meist kleine Fallzahlen mit sich, wodurch Unterschiede in den Baseline-Merkmalen durch die Randomisierung nicht ausreichend minimiert werden können. Dies trifft insbesondere auf die Hämophilie zu, da der Blutungsphänotyp durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird und sich bei Patienten trotz identischer Gerinnungsfaktor-Restaktivität sehr stark unterscheiden kann. Hinzu kommt, dass es sich bei Blutungsereignissen zum Großteil um einen patientenberichteten Endpunkt (PRO) handelt. Das Ausmaß, bzw. die Intensität der Blutungsereignisse kann von einzelnen Patienten unterschiedlich wahrgenommen werden und unterliegt somit einer gewissen Variabilität im Hinblick auf deren Erfassung [4]. Zum anderen ist es in Ländern mit etablierter Prophylaxe wie Deutschland sehr schwierig die Patienten, die auf die Standardtherapie randomisiert sind, zu motivieren weiter an der Studie teilzunehmen. Die häufigen</p>	<p>In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.</p> <p>Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><i>Indirekter Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus einen indirekten Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec (Studie HOPE-B) mit Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) als externe Kontrolle vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber vier rekombinanten Faktor-IX-Präparaten durchgeführt wurde.</p> <p>Aufgrund von Limitationen durch die gewählte Analysepopulation der Studie HOPE-B sowie Kritikpunkten zur Identifikation von Confoundern</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Untersuchungen, Visiten und Blutentnahmen ohne zusätzlichen direkten Nutzen für den Patienten können zu Studienabbrüchen führen. Zusätzlich ist eine Verblindung bei Gentherapien in der Hämophilie nicht machbar.</p> <p>Für die Erfassung und Bewertung von patientenrelevanten und durch Patienten berichtete Endpunkte in der Hämophilie als nicht-progrediente Erkrankung mit stabilem Phänotyp und lebenslanger Therapie, ist daher insbesondere ein intraindividuelle Vergleich geeignet, um Verzerrungen auszuschließen, da jeder Patient intraindividuell als eigene Kontrolle dient [5]. Es ist zudem auch anzumerken, dass die „Lead-In-Phase“ der pivotalen Studie aufgrund ihres nicht-interventionellen Charakters keinen Einfluss auf den Behandlungsstatus der Patienten hat. Somit sind die Ausgangswerte (Baseline Characteristic) der Patienten zu Beginn der „Lead-in-Phase“ grundsätzlich identisch zur Ausgangslage vor der Therapie mit EtranaDez. Die Lead-In-Phase stellt somit eindeutig eine Vergleichsgruppe zur Generierung vergleichender Evidenz dar unter der Annahme, dass die Operationalisierung der Ergebnisse in allen Studien ähnlich ist.</p> <p>Darüber hinaus untermauern die statistisch hochsignifikanten Ergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum der HOPE-B-Studie die Aussagekraft des beschriebenen Vorher-Nachher-Vergleichs.</p>	<p>einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren und zur Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Studienpopulationen, wird der der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die, laut G-BA, zu kurze Beobachtungsdauer der Patienten von 6-Monaten in der Lead-In-Studie:</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vorliegende Vergleich findet zwischen der individuellen Dauerprophylaxe mit dem jeweiligen Faktorpräparat und dem Gentherapeutikum nach Erreichen einer stabilen Expression mit einer relevanten Beobachtungsdauer von jeweils mindestens 6 Monaten in der Lead-In-Phase („Vorher“) und Post-treatment Follow-Up-Phase („Nachher“) statt.</p> <p>Die Annualisierung erfordert die Annahme, dass die beobachtete Blutungsrate in Bezug auf die beobachtete Zeit konstant ist, damit die lineare Extrapolation auf ein ganzes Jahr zutrifft. Sowohl die annualisierten behandelten Blutungsraten als auch die annualisierten Gesamtblutungsraten der Lead-In-Periode stimmen mit anderen prospektiven [6] und retrospektiven Studien [7, 8] aus dem Real-World-Setting überein.</p> <p>Unter den oben geschilderten Gesichtspunkten weist der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nach Ansicht von BioMarin eine ausreichend hohe Aussagesicherheit auf, um den Zusatznutzen von EtranaDez im Vergleich zu aktuell üblichen FIX-Therapien quantifizieren zu können.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biomarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 - in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.; 2020.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6:1–158, 2020. doi: 10.1111/hae.14046.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], Köln. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022 [Zugriff 17.08.2023].
4. Van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:151-6.
5. Wagle JA, Flacke J-P, Knoerzer D, Ruof J, Merkesdal S. Intraindividual Comparisons to Determine Comparative Effectiveness: Their Relevance for G-BA's Health Technology Assessments. *Value Health*; 24[5]:744–52, 2021. doi: 10.1016/j.jval.2020.11.016.
6. Tagliaferri A, Molinari AC, Peyvandi F, Coppola A, Demartis F, Biasoli C, Borchiellini A, Cultrera D, De Cristofaro R, Daniele F, Giordano P, Marchesini E, Margaglione M, Marino R, Pollio B, Radossi P, Santoro C, Santoro RC, Siragusa S, Sottilotta G, Toso A, Piscitelli L, Villa MR, Zanon E, Finardi A, Schiavetti I, Vaccari D, Castaman G. IDEAL study: A real-world assessment of pattern of use and clinical outcomes with recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein [rIX-FP] in patients with haemophilia B in Italy. *Haemophilia*. 2023 Jan;29[1]:135-144. doi: 10.1111/hae.14689. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36423202; PMCID: PMC10099489.
7. Berntorp E, Dolan G, Hay C, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2017;23[1]:105-114. doi:10.1111/hae.13111
8. Ay, C., Perschy, L., Rejto, J., Kaider, A., Pabinger, I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Ann Hematol* 2020; 99[12]: 2763-2771.

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2023
Stellungnahme zu	Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix) von CSL Behring GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Etranacogen Dezaparvovec ist zugelassen zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patient:innen ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. Das Medikament wurde unter Auflagen ("conditional approval") zugelassen. Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der zulassungsbegründenden einarmigen Studie HOPE-B. Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv dargestellt. Der indirekte Vergleich wurde mit dem Verweis auf methodische Limitationen nicht berücksichtigt. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen zu Vermeidung von Blutungsereignissen, zur Faktor IX-Aktivität, Faktor IX-Ersatztherapie sowie unter Berücksichtigung des medizinischen Bedarfs. Als Arzneimittel, die in einer Kombinationstherapie mit Etranacogen Dezaparvovec eingesetzt werden können, wurden vom G-BA im Entwurf Albutrepenonacog alfa (Idelvion) sowie Eftrenonacog alfa (Alprolix) genannt.</p>	
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegensteht (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also</p>	<p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arznei-mittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p>	<p>mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p>	<p>Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.</p> <p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die</p>	<p>Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. Benennungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen) dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zu-nehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	<p>zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	05. Januar 2023
Stellungnahme zu	Etranacogen Dezaparvovec (Abkürzung: EtranaDez) / Hemgenix® von CSL Behring GmbH Anwendungsgebiet: schwere und mittelschwere Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Pfizer Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH nimmt hier allgemein Stellung zu der am 01. August 2023 veröffentlichten Dossierbewertung des G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B, Abkürzung: EtranaDez).</p> <p>1. Akzeptanz der vorgelegten Evidenz</p> <p>Der intra-individuelle Intra-individueller Vergleich, Phase 1/2 Informationen, die indirekten Vergleiche mit externen Kontrollen und die Lead-In Phase sollten als valide Evidenz eingestuft werden</p> <p>Die Forderung nach einem randomisierten Vergleich und das Ablehnen der Auswertungen des hier durchgeführten intra-individuellen Vergleichs und der indirekten Vergleiche mit externen Kontrollen wird aufgrund der Spezifika der zu untersuchenden Therapie und des vorliegenden Anwendungsgebiets der schweren und mittelschweren Hämophilie B sowie unter Berücksichtigung der Empfehlungen von Zulassungsbehörden als sehr schwierig bis unverhältnismäßig angesehen (1, 2).</p> <p>Seitens der regulatorischen Behörden wird anerkannt, dass RCT für Gentherapien bei Hämophilie und seltenen Erkrankungen mit kleinen Fallzahlen sehr schwer durchführbar sind und eine unüberwindbare Hürde für zeitnahe Forschung & Entwicklung von Gentherapien darstellen (1, 3-5). Hämophilie B ist eine sehr seltene Erkrankung. Eine schwere bis moderat-schwere Hämophilie B</p>	<p>Der pharmazeutischen Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec sowohl einen intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich im Rahmen der einarmigen Phase-III-Studie CT-AMT-061-02 (im folgenden HOPE-B) sowie einen indirekten Vergleich der Studie HOPE-B und der Studie PROLONG-9FP als externer Kontrolle vor.</p> <p>Darüber hinaus wird die offene, einarmige Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 vorgelegt, welche lediglich drei Patientinnen und Patienten einschließt und aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen Dezaparvovec bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B. In der Studie wurden 54 Männer ab einem Alter von 18 Jahren und mit einer Faktor-IX-Aktivität von $\leq 2\%$ eingeschlossen, welche seit mindestens zwei Monaten vor Screening eine stabile Behandlung mit einer Faktor-IX-Prophylaxe erhalten haben, mit Etranacogen Dezaparvovec behandelt. Unter anderem wurden Personen mit Faktor-IX-Antikörpern in der Vorgeschichte sowie Leberfunktionsstörungen nicht eingeschlossen. Die Gabe von Etranacogen Dezaparvovec erfolgte durch eine einmalig verabreichte intravenösen Infusion. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung die annualisierte Blutungsrate (ABR). Darüber hinaus wurden als weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erfasst (siehe unten). Die Gesamtstudiendauer von ca. 5,5 Jahren setzt sich aus einer</p>

Stellungnehmer: **Pfizer Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>betrifft eine noch kleinere Patientenpopulation. RCT würden jahre- bis jahrzehntelange Rekrutierungszeiten bedeuten (1, 6-9). Intra-individuelle Vergleiche wurden explizit als akzeptablere Methodik noch vor inter-individuellen indirekten Vergleichen mit externen Kontrollen von Methodikern der Zulassungsbehörden empfohlen, und von PEI in deren Schreiben in den frühen Beratungen bestätigt (1, 3, 5).</p> <p>Die Ergebnisse des intra-individuellen Vergleichs sollten bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>Der im Dossier des Herstellers eingereichte intra-individuelle Vergleich zeigt eine Reduktion der Blutungsraten und Verbesserung der Lebensqualität nach 18 Monaten und auch 24 Monaten nach EtranaDez-Injektion in der Hauptphase gegenüber der Lead-In-Phase (10). Dies ist eine Verbesserung in Anbetracht der aus anderen Studien bekannten, bereits guten Ergebnisse mit FIX-Prophylaxe (11). Zulassungsbehörden empfehlen und akzeptieren einen intra-individuellen Vergleich (1, 3-5). Diese Ergebnisse sollten auch in der G-BA Nutzenbewertung akzeptiert werden.</p>	<p>26-wöchigen Lead-In-Periode, einer 52-wöchigen Behandlungs- und Post-Treatment-Periode sowie einer Langzeit-Follow-Up-Periode von 4 Jahren zusammen. Für die Nutzenbewertung wurde der 2-Jahres-Datenschnitt mit Studienbericht vom 20. Juni 2022 vorgelegt.</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.</p> <p>Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p><i>Indirekter Vergleich</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus einen indirekten Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec (Studie HOPE-B) mit Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) als externe Kontrolle vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber vier rekombinanten Faktor-IX-Präparaten durchgeführt wurde.</p> <p>Aufgrund von Limitationen durch die gewählte Analysepopulation der Studie HOPE-B sowie Kritikpunkten zur Identifikation von Confoundern einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren und zur Strukturgleichheit zwischen den verglichenen</p>

Stellungnehmer: **Pfizer Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienpopulationen, wird der der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 6 ff	<p>2. Patientenzahlen - Verständnis von moderat-schwerer Hämophilie B versus moderater Hämophilie B u.a. im DHR Register</p> <p><i>„Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze der Anzahl der Patienten tendenziell unterschätzt, und die Obergrenze ist überschätzt. Auf maßgebliche Gründe für diese Bewertung wird im Folgenden näher eingegangen.“ „Am 08.06.2023 teilte das PEI mit, dass das Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec Patienten mit Hämophilie B und einer Faktor-IX-Aktivität bis ≤ 5 % umfasst. Den Angaben der Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) [7] zufolge umfasst die moderate Hämophilie Patienten mit einem Gerinnungsfaktorspiegel von 1 % bis 5 % des Normalwertes. Dementsprechend ist für Schritt 1 nicht eine Teilmenge, sondern die Gesamtheit der erwachsenen Patienten mit moderater</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben und das grundlegende Vorgehen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophilieregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Diese Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass für die untere Grenze der Patientenzahlen lediglich Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie eingeschlossen wurden und dass der Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren lediglich auf die obere Grenze der Patientenzahlen angewendet wurde. Darüber hinaus wird der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, welche aufgrund des AAV5-Antikörpertiter keine belegte Wirkung für Etranacogen Dezaparvovec aufweisen, als nicht sachgerecht angesehen.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Unsicherheit einzelner Schritte des pharmazeutischen Unternehmers wird die Berechnung der Patientenzahlen wie folgt angepasst: Es werden sowohl die Personen mit moderater und schwerer Hämophilie B, also lediglich die</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Hämophilie B heranzuziehen. Vor diesem Hintergrund wäre es angemessener, in Schritt 1 allein die Anzahl an Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B (vom pU veranschlagte Obergrenze) anzusetzen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es bleibt unklar, ob die deutsche Übersetzung von „moderately-severe“ in der EtranaDez Fachinformation mit „mittelschwer“ mit 1-2% Faktor-IX Aktivität im Blut (FIX:C) oder 1-5% FIX:C von deutschen Ärzt:innen interpretiert werden wird. Die phase III Studie mit EtranDez und einige andere Publikationen definieren „moderately-severe“ mit 1-2% FIX:C (10, 12). Zudem wären in dem Annual Report DHR Jahr 2020 auf den ersten Blick nicht alle Informationen verfügbar, um genaue Teilgruppen von Patienten mit schwerwiegender (<1% FIX:C) und moderat-schwerer (1-2% FIX:C) Hämophilie B in gewissem Alter (>18 Jahre) und deren vergangenen Hemmkörperstatus zu bilden. Die Anzahl der gesamten Patienten mit moderater Hämophilie B (1-5% FIX:C), ohne speziell auf die konkrete Untergruppe schwere (<1% FIX:C) und moderat-schwere (1-2% FIX:C) Patienten mit Hem B einzugehen, würde nämlich dann die Ober- und Untergrenze überschätzen. Zudem könnten noch andere Angaben in anderen Sektionen der Fachinformation (z.B. 4.3 Contraindications; 4.4</p>	<p>vorgelegte Obergrenze des pharmazeutischen Unternehmers, herangezogen. Darüber hinaus wird der Anteilswert für Faktor-IX-Inhibitoren auf diese Angabe angewendet sowie keine Einschränkung bezüglich der belegten Wirksamkeit vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>special warnings and precautions for use) gerade bei einer Gentherapie dazu führen, dass noch weniger Patienten als hier beschrieben für EtranaDez laut ärztlicher Entscheidung gemäß Fachinformation in Frage kommen könnten. Aus Sicht von Pfizer ist daher die Untergrenze und die Obergrenze überschätzt. Es ist aus Sicht von Pfizer tatsächlich plausibel, dass die Patienten, die mit EtranaDez behandelt werden können, noch niedriger ist als die Untergrenze.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Pfizer wäre ein einheitliches Verständnis und eine eindeutige Übersetzung von severe (0-1% FIX:C) und moderately-severe (1-2% FIX:C) für die Patientenzahlen von EtranaDez sehr wichtig und sollte klargestellt werden, um u.a. die Ober- und Untergrenze der Patientenzahlen eindeutig verstehen zu können.</p>	
IQWiG S. 6 ff	<p>2. Patienten mit Hemmkörpern/Inhibitoren in Vorgeschichte</p> <p><i>„Zu Schritt 3: Patienten ohne anamnestische Faktor-IX-Inhibitoren Der Anteilswert mit Faktor-IX-Inhibitoren bei pädiatrischen Patienten nach 500 Expositionstagen ist nur eingeschränkt auf Erwachsene übertragbar. Für Erwachsene ist wegen längerer</i></p>	Siehe Ausführungen beginnend auf Seite 119

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Exposition ein höherer Anteilswert mit Faktor-IX-Inhibitoren und entsprechend ein niedrigerer Anteilswert ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte anzunehmen.</i></p> <p><i>Darüber hinaus nimmt der pU die Beschränkung ausschließlich für die Untergrenze vor, nicht jedoch für die Obergrenze, sodass sie auch Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte enthält, die nicht Teil der Zielpopulation sind.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt korrekt an, dass der Anteil der Patienten mit FIX Inhibitor-Vorgeschichte evtl. noch höher als 10.2% sein könnte und daher ein höherer Anteil als 10.2% sowohl von Ober- als auch Untergrenze abgezogen werden sollten. Auch wenn die Auftretswahrscheinlichkeit von Inhibitoren bei Hämophilie B und besonders nach den ersten 500 Expositionstagen (ED) gering ist, kann es u.U. zu weiteren Patienten mit Inhibitoren auch nach 500 ED kommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wie von IQWiG angemerkt: Sowohl bei der Obergrenze als auch Untergrenze der Patientenzahlen sollten mindestens >10.2% von Patienten mit FIX Inhibitor-Vorgeschichte abgezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 12	<p>3. Versorgungsanteile</p> <p><i>„3.2.7 Versorgungsanteile</i></p> <p><i>Der pU gibt an, dass derzeit keine rechnerische Abschätzung eines Versorgungsanteils erfolgt. Dem pU zufolge spielt die Patientenpräferenz eine wesentliche und schwer zu kalkulierende Rolle. Nicht zuletzt seien für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte ggf. durch rechtliche Rahmenbedingungen entstehende Vorgaben von Relevanz.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hier wird ein entscheidender Aspekt bei der Bestimmung der Versorgungsanteile in diesem konkreten Fall vom pU und IQWiG genannt, nämlich dass sich nicht alle Patienten mit schwerer bzw. moderat-schwerer Hämophilie B aufgrund von Patientenpräferenzen und der Fülle von verfügbaren Medikamenten bei Hämophilie B für eine Gentherapie entscheiden werden (13). Solche Patientenpräferenzen sind sehr wahrscheinlich deutlich bei Hämophilie B zu berücksichtigen. Es ist daher davon auszugehen, dass evtl. nur sehr wenige, evtl. nur vereinzelt Patienten pro Jahr sich für eine Hämophilie Gentherapie entscheiden werden.</p>	Siehe Ausführungen beginnend auf Seite 119

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem fallen Patienten, die bereits eine Gentherapie in dieser Studie oder einer anderen Gentherapiestudie in Deutschland oder evtl. sogar anderen Ländern erhalten haben, bei den möglichen Patientenzahlen ebenfalls weg und müssen anders als bei kontinuierlich verabreichten Therapien in Gänze zusätzlich abgezogen werden. Daher stellt sich eigentlich die Frage, wie viele Patienten in Deutschland oder anderen Ländern bereits überhaupt eine Hämophilie B Gentherapie erhalten haben, wie viele in den nächsten Monaten bis Jahren im jährlichen Durchschnitt auf Wartelisten wären und ob die Qualitätszentren bereits für mehr als 1 Patient pro Zentrum vorbereitet sind gemäß der qualitätssichernden Maßnahmen zu AMTP bei Hämophilie Gentherapien (derzeit in Bearbeitung) (14, 15).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Pfizer erachtet es im vorliegenden Fall als besonders wichtig, die in der Versorgung deutlich geringere Anzahl zu erwartender behandelter Patienten zu betonen. Besonders bei Gentherapien werden viel weniger Patienten als im theoretischen Label der Fachinformation (Sektion 4.1 der Fachinformation) vorgesehen diese Therapie aus mehreren genannten Gründen erhalten.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 40	<p>4. Phase 1 und 2 Studiendaten bei Gentherapie einbeziehen</p> <p><i>„Die mit dem Dossier als supportive Evidenz eingereichte Studie CT-AMT-061-01 wird aufgrund der sehr geringen Fallzahl (N = 3) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Insofern Patienten aus Phase 1 oder 2 die gleiche Studienmedikation und Dosierung der Gentherapie wie Phase 3 Studienteilnehmer erhalten hatten als auch die Dosierung im späteren Label identisch ist, sollten sie in die Nutzenbewertung miteinbezogen werden. Das ist speziell bei Gentherapien eine sehr wichtige Information für den Langzeitnutzen der Therapie, die nicht vernachlässigt werden darf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit der Phase 1 und 2 Studienteilnehmer sollten ebenfalls dargestellt werden.</p>	Darüber hinaus wird die offene, einarmige Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 vorgelegt, welche lediglich drei Patientinnen und Patienten einschließt und aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 25	<p>5. Validität von intra-individuellen Vergleichen für die Nutzenbewertung von seltenen Erkrankungen anerkennen</p> <p><i>„Intra-individuelle Vergleiche sind generell mit einer hohen Unsicherheit behaftet, da aufgrund der fehlenden parallelen Kontrollgruppe unklar ist, ob die beobachteten Veränderungen auf die Intervention oder auf andere äußere Einflüsse, die sich ebenfalls ändern können, zurückzuführen sind. Der intra-individuelle Vergleich der Studie HOPE-B wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung</p> <p>In der klinischen Hämophilie-B-Forschung ist die Randomisierung kein Standardverfahren, weil die Patientengruppen für eine Randomisierung in parallele Gruppen zu klein sind und die erforderliche Anzahl von Patienten für eine strukturelle Homogenität nicht erreicht werden kann. Intra-individuelle Vergleiche überwinden diese Einschränkung, indem Patienten als ihre eigenen Kontrollen verwendet werden. Dies erleichtert auch die Rekrutierung von Patienten bei solchen seltenen Erkrankungen. Aus diesen Gründen sind intra-individuelle Vergleiche eine von der EMA und FDA akzeptierte Evidenzquelle in der Hämophilie (1, 3-5).</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu wird die annualisierten Blutungsrate der 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach Behandlung mit der 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde, verglichen.</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit folgenden methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der Behandlungseffekte der Intervention Daten über zwei Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur sechs Monate.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe bzw. Therapie in der Lead-In-Phase im Vergleich zur Post-Treatment-Periode vorliegen. Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Lead-In-Phase der Studie HOPE-B nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Methodologische Limitationen, wie unterschiedliche Erfassung der Studienendpunkte oder Beobachtungsdauern vor und nach der Therapie und Fragen zur vorherigen Therapie, müssen adressiert werden und könnten zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens führen. Sie sollten jedoch nicht zu einer kategorischen Ablehnung der besten verfügbaren Evidenz führen. Dies stellt auch unrealistisch hohe Hürden für die Nutzenbewertung von seltenen Erkrankungen auf, bei denen der Prozess der Generierung qualitativ hochwertiger Evidenz extrem schwierig ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Der intra-individuelle Vergleich der Studie HOPE-B soll in der Nutzenbewertung als relevante Datenauswertung akzeptiert werden, und für die Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen werden.</p>	<p>Weitere Unsicherheiten resultieren aus einer unzureichenden Definition der Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann, sowie aus den Unterschieden zwischen den Studienperioden in der Erhebung der Blutungsereignisse mittels e-Diary mit z.B. Erinnerungsfunktion bzw. als Papiertagebuch.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich aufgrund dieser methodischen Limitationen nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>
G-BA, S. 61	<p>6. Indirekte Vergleiche auf Basis individueller Patientendaten (IPD) für die Nutzenbewertung von seltenen Erkrankungen anerkennen</p> <p><i>„Der vom pU als supportive Evidenz vorgelegte indirekte Vergleich von EtranaDez gegenüber Albutrepenonacog alfa wird aufgrund</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt darüber hinaus einen indirekten Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec (Studie HOPE-B) mit Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) als externe Kontrolle vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von Etranacogen Dezaparvovec gegenüber vier rekombinanten Faktor-IX-Präparaten durchgeführt wurde.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>methodischer Limitationen, welche sich im Wesentlichen auf die Selektion der Analysepopulation und das Vorgehen bei der Confounderauswahl beziehen, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (Kapitel 2.7).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Pfizer begrüßt die Tatsache, dass der indirekte Vergleich (ITC) gegenüber Albutrepenonacog mittels IPTW auf Basis individueller Patientendaten (IPD) vom G-BA prinzipiell als ein valider Ansatz für die Nutzenbewertung eingeschätzt wird. Dies wurde am Ende aber aufgrund methodischer Limitationen vom G-BA nicht für die Nutzenbewertung von EtranDez berücksichtigt.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung bestehen sehr hohe methodische Anforderungen an den indirekten Vergleich von zwei nicht-randomisierten Studien. In seinem Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 7.0, beschreibt das IQWiG das Vorgehen zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit einem externen Kontrollarm: eine Recherche zur Confounderidentifizierung, die Erstellung eines SAPs, der Durchführung der Analyse anhand einer passenden statistischen Methodik (Propensity Score Methoden) und die Überprüfung der Annahmen der gewählten Methodik. Diese Vorgehensweise sehen wir als gerechtfertigt, und es wurde in den Nutzendossier zu EtranaDez versucht, sich an diesen Standards zu halten.</p>	<p>Aufgrund von Limitationen durch die gewählte Analysepopulation der Studie HOPE-B sowie Kritikpunkten zur Identifikation von Confoundern einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren und zur Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Studienpopulationen, wird der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch wenn manche Aspekte, wie die Auswahl der Analysepopulation, die Verfahren zur Confounder-Identifikation und -Priorisierung und die resultierende Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Populationen, laut G-BA in Frage gestellt werden können, sollten diese keinen Grund für eine kategorische Ablehnung und der Nicht-Berücksichtigung der Evidenz sein. In einem solchen Fall können zum Beispiel geeignete Sensitivitätsanalysen hierbei helfen, die Aussage eines indirekten Vergleiches zu verstärken und Zweifeln auf Grund der Methodik auszuräumen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen mit externen Kontrollarm sollten in der Nutzenbewertung dargestellt und berücksichtigt werden.</p>	
G-BA S. 23	<p>7. Der Effekt der Gentherapie auf Blutungen soll ohne die Blutungsereignisse, die im Zeitraum vor dem vollständigen Wirkungseintritt der Gentherapie auftreten, ausgewertet werden</p>	<p><i>Blutungsereignisse und annualisierte Blutungsraten (ABR)</i></p> <p>Der Endpunkt ABR ist der primäre Endpunkt der Studie HOPE-B. Darüber hinaus erfolgte die Erfassung jeglicher Blutungsereignisse in einem elektronischen Tagebuch (e-Diary). Während der Lead-In-Periode erhielten die Patienten ein Training zum Führen des Patiententagebuchs.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																			
	<p><i>Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie HOPE-B</i></p> <table border="1" data-bbox="318 576 1115 986"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Kategorie</th> <th>Berücksichtigung im Dossier des pU</th> <th>Berücksichtigung in der Nutzenbewertung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tod jeglicher Ursache</td> <td>Mortalität</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Blutungsereignisse ¹⁾</td> <td rowspan="6">Morbidität</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>FIX-Aktivität</td> <td>Ja</td> <td>Nein ²⁾</td> </tr> <tr> <td>FIX-Ersatztherapie</td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Schmerz mittels BPI</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Funktionelle Beeinträchtigungen mittels HAL</td> <td>Nein</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hem-A-QoL</td> <td>Lebensqualität</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>Sicherheit</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Es liegen umfangreiche Operationalisierungen zur Auswertung von Blutungsereignissen vor. Diese sind im Einzelnen in Kapitel 2.3.2 beschrieben und bewertet. Primärer Endpunkt war definiert als ABR.</p> <p>²⁾ Die Ergebnisse dieses Endpunktes sind ergänzend im Anhang abgebildet.</p> <p>Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; BPI: Brief Pain Inventory; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens European Quality of Life 5-Dimension; FIX: Faktor IX; HAL: Hemophilia Activities List; Hem-A-QoL: Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults.</p> <p><i>„Der Ausschluss der ersten 6 Monate Beobachtungszeit nach EtranaDez-Behandlung aus den Analysen wird in den Studienunterlagen damit begründet, dass sich die Beurteilung der Gentherapie-Effekte auf Blutungen auf einen Zeitraum nach vollständigem Wirkungseintritt (ab stabiler FIX-Expression) beziehen sollte. Dieser Argumentation wird nur zum Teil gefolgt. Da alle Blutungen für die Betroffenen relevant sind und je nach</i></p>	Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	Tod jeglicher Ursache	Mortalität	Ja	Ja	Blutungsereignisse ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja	FIX-Aktivität	Ja	Nein ²⁾	FIX-Ersatztherapie	Ja	Nein	Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	Ja	Ja	Schmerz mittels BPI	Nein	Ja	Funktionelle Beeinträchtigungen mittels HAL	Nein	Ja	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hem-A-QoL	Lebensqualität	Ja	Ja	Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	<p>Neben Ergebnissen zur Anzahl an Blutungen werden annualisierte Blutungsraten für alle Blutungen sowie differenziert nach Blutungsart (Gelenkblutungen, Spontanblutungen, Blutungen bedingt durch Trauma) für alle sowie für mit Faktor-IX behandelte Blutungen vorgelegt. Insbesondere die behandlungsbedürftigen Blutungen werden dabei als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat neben den Ergebnissen zur ABR für den Beobachtungszeitraum von 7 bis 24 Monaten aus dem Dossier Ergebnisse für die gesamte Studienperiode von 0 bis 24 Monaten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt. Im Beschluss werden die Ergebnisse zu Blutungsereignissen für die gesamte Studienperiode dargestellt, da Blutungen im gesamten Zeitraum nach der Etranacogen Dezaparvovec Gabe patientenrelevant sind.</p> <p>Bei ca. 43 % der Patienten traten keine Blutung zwischen Tag 22 und Monat 24 nach der Gabe von Etranacogen Dezaparvovec auf. Darüber hinaus trat bei ca. 61 % der Patienten keine mit Faktor-IX behandelte Blutung im gesamten Studienverlauf auf.</p> <p>Die geschätzte jährliche Blutungsrate (ABR) für „alle Blutungen“ liegt bei 1,01 und für „mit Faktor-IX behandelte Blutungen“ bei 0,82.</p>
Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung																																		
Tod jeglicher Ursache	Mortalität	Ja	Ja																																		
Blutungsereignisse ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja																																		
FIX-Aktivität		Ja	Nein ²⁾																																		
FIX-Ersatztherapie		Ja	Nein																																		
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja	Ja																																		
Schmerz mittels BPI		Nein	Ja																																		
Funktionelle Beeinträchtigungen mittels HAL		Nein	Ja																																		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hem-A-QoL	Lebensqualität	Ja	Ja																																		
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja																																		

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Lokalisation und Schwere auch zu dauerhaften Schäden führen, sollten alle nach der Gentherapie aufgetretenen Blutungen in den Auswertungen berücksichtigt werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Wir unterstützen den G-BA in seiner Meinung, dass alle Blutungen für die Betroffenen relevant sind, da diese je nach Lokalisation und Schwere auch zu dauerhaften Schäden führen.</p> <p>Wenn es aber darum geht, den Effekt der Gentherapie auf Blutungen zu beurteilen, sind die Blutungsereignisse im Zeitraum vor dem vollständigen Wirkungseintritt der Gentherapie allerdings nicht relevant, weil diese nicht auf die Gentherapie zurückgeführt werden können. In der Auswertung zur Beurteilung des Effekts der Gentherapie sollen alle Blutungsereignisse berücksichtigt werden, die erst nach Wirkungseintritt der Gentherapie aufgetreten sind.</p> <p>Der Ausschluss der Blutungsereignisse, die innerhalb der ersten 6 Monate Beobachtungszeit nach EtranaDez-Behandlung auftraten, ist für die Analysen gerechtfertigt, um Entscheidungen über die Wirksamkeit der Therapie zu treffen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Ausschluss der ersten 6 Monate Beobachtungszeit nach EtranaDez-Behandlung aus den Analysen wird in den Studienunterlagen damit begründet, dass sich die Beurteilung der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gentherapie-Effekte auf Blutungen auf einen Zeitraum nach vollständigem Wirkungseintritt (ab stabiler FIX-Expression) beziehen sollte. Dieser Argumentation wird gefolgt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sollen die Auswertungen in der FAS-Population, die sich auf Monat 7–24 beziehen, berücksichtigt werden.</p>	
G-BA - S. 15, 16	<p>8. Annualisierter Verbrauch und Infusionsrate als Endpunkte akzeptieren</p> <p><i>„Der Endpunkt wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“ [...] „Der Endpunkt bildet Dosen und/oder Applikationshäufigkeiten ab, welche nicht per se patientenrelevant sind. Sollten diesbezügliche Elemente relevant für Patienten sein, so sollte sich dies in den Endpunktkategorien Sicherheit, Lebensqualität und/oder Morbidität widerspiegeln. Jedoch kann eine langfristige Vermeidung regelmäßiger Prophylaxe oder Bedarfsbehandlungen mit Gerinnungsfaktor-Präparaten patientenrelevant sein, sofern dadurch andere Endpunkte (z. B. Blutungsrate) nicht negativ beeinflusst werden.“ [...] Der Anteil der Patienten ohne Verwendung an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe stellt keine geeignete</i></p>	Siehe Ausführungen beginnend auf Seite 129

Operationalisierung zur langfristigen Vermeidung von FIX-Ersatztherapie dar, da sie sich zum einen nur auf die FIX-Prophylaxe bezieht, die Bedarfsbehandlung nicht betrachtet und eine Verwendung von exogenem FIX in weniger als 80 % der Zeit innerhalb eines zusammenhängenden 3-Monats-Zeitraums unberücksichtigt lässt.“

Anmerkung:

Im Kontrast zu den Endpunkten „Blutungen“, „Sicherheit“ und „Lebensqualität“ bilden die Endpunkte der Kategorie „FIX-Ersatztherapie“ (Anteil der Patienten mit Verwendung von FIX-Ersatztherapie, Annualisierter Faktorverbrauch, Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie, Anteil der Patienten ohne Verwendung an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe) andere patientenrelevante Aspekte ab, die spezifisch für die Beeinträchtigungen durch die intravenöse Infusion von FIX-Produkten sind. Übersteigt der Verbrauch an FIX-Ersatztherapien einen Wert, der für wöchentliche Prophylaxe typisch ist, zeigt sich eindeutig, dass eine Rückkehr zur Prophylaxe nötig und damit die Gentherapie nicht erfolgreich war. Anders gesagt, bleiben die Infusionen pro Jahr im niedrigen Bereich, ist gesichert, dass die Gentherapie per se zu stabilen Faktor-leveln führte, weil sie die spontanen Blutungen kontrollierte. Zudem mag bei anderen Erkrankungen die reine Einnahme von oralen Arzneiformen per se kein patientenrelevanter Aspekt sein, so ist aufgrund der intravenösen Verabreichung von Faktorprodukten hier eindeutig ein zusätzlicher patientenrelevanter Aspekt gegeben. Regelmäßige intravenöse Injektionen führen auf Dauer zu langfristigen Beeinträchtigungen, weil sie zu Infektionen an Einstichstellen, Verwundungen bis hin zu den Schwierigkeiten und Folgen nach Anbringung von central venous-access devices oder sogar Schwierigkeiten bei der Therapieanwendung führen können (16); diese späteren Beeinträchtigungen sind nicht unmittelbar innerhalb nur eines Jahres alleine messbar, die beiden genannten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte repräsentieren jedoch bereits diese Beeinträchtigungen in der Zukunft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte der Kategorie „FIX-Ersatztherapie“ (Anteil der Patienten mit Verwendung von FIX-Ersatztherapie, Annualisierter Faktorverbrauch, Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie, Anteil der Patienten ohne Verwendung an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe) sollten als patienten-relevante Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden und in der zusammenfassenden Haupt-Ergebnistabelle mitaufgenommen werden, da sie aufgrund der intravenösen Verabreichung einen zusätzlichen patienten-relevanten Aspekt in der Hämophilietherapie abdecken. Dass in Gänze keine intravenösen wöchentlichen Gaben von Faktorprodukten mehr nötig sind, stellt eine eindeutige Verbesserung gegenüber der derzeitigen Therapiealternative dar und bildet den Erfolg der Gentherapie ab.</p>	
G-BA S. 14, 15	<p>9. FIX-Aktivität als wichtigen Endpunkt in der Hämophilie akzeptieren</p> <p><i>„Der Endpunkt FIX-Aktivität wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p>	<p><i>Faktor-IX-Aktivität</i></p> <p>Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer schweren oder mittelschweren Hämophilie B leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Faktor-IX-Aktivität</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Als Parameter für die Therapiesteuerung wird die endogene FIX-Aktivität aber ergänzend im Anhang dargestellt.“</i></p> <p><i>„Bei der endogenen FIX-Aktivität und dem FIX-Proteinspiegel handelt es sich um Laborparameter, die als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt werden. Jedoch ist die endogene FIX-Aktivität ein Parameter für die Therapiesteuerung, anhand dessen in der klinischen Praxis die Notwendigkeit der Langzeitprophylaxe eingeschätzt wird.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Hämophilieerkrankung und deren Schweregrade definiert sich über den Faktorlevel laut ISTH Kriterien(17, 18): <i>“The severity of hemophilia is currently classified based on plasma levels of factor VIII (FVIII) or IX (FIX) activity: severe if < 1%, moderate if between 1 and 5% and mild if > 5 and < 40% of normal.”</i> Dies begründet sich auf fast einer jahrhundertelangen Beobachtung sowie expliziten Studien und Definitionen von internationalen wissenschaftlichen Komitees. Patienten mit niedrigen Faktor-leveln unter <1% bzw. <2% bluten viel häufiger als andere mit Werten über 5% (19-23) und daher ist die Definition des Schweregrads der Hämophilie A und B über die Höhe der Faktorlevel bestimmt.</p> <p>Aus diesem Grund haben die Zulassungsbehörden diese pharmakokinetischen Informationen zu den Faktorleveln als den</p>	<p>erlangen. Es bleibt unklar, wie sich die Faktor-IX-Aktivität langfristig über den Beobachtungszeitraum der Studie HOPE-B hinaus entwickelt.</p> <p>Bei dem Endpunkt Faktor-IX-Aktivität handelt es sich um einen Parameter, der nicht per se patientenrelevant ist, da es sich um einen Laborparameter handelt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt wurden im Beschluss ergänzend dargestellt.</p> <p>Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden. Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wichtigsten Endpunkt in Hämophilie-Zulassungsstudien in deren Guidelines festgelegt (3, 4): „<i>Appropriate pharmacokinetic data [...] are the most important surrogate endpoints for efficacy of a new factor product</i>“. Die komplette Vernachlässigung der Tatsache, dass eine Therapie über lange Zeit substanziiell erhöhte Faktor-Level in Hämophilie-Patienten bewirkt, ist bei der Begutachtung des Zusatznutzens einer Hämophilietherapie nicht angemessen. Die Patienten werden mindestens in den Stand einer milden Hämophilie versetzt und bluten damit eindeutig weniger. Erkenntnisse aus Hämophilie A sind hier vergleichbar mit denen von Hämophilie B anzusehen, da Symptomatik wie Blutungsraten und Gelenkbeeinträchtigungen als nicht substanziiell unterschiedlich angesehen werden (23).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zahlreichen Publikationen zur Definition der Hämophilie und deren Schweregrad mit gewissen Faktorlevel durch Standardisierungskomitees von ISTH (17, 18, 20), der Guidelines von Zulassungsbehörden(3, 4) und alle Studien zur Assoziation von allen Blutungen und bestimmten Arten von Blutungen mit den Faktorleveln (19, 21, 22, 24) sollten auch bei der deutschen Nutzenbewertung herangezogen werden. Dieser Laborwert kann eindeutiger, objektiver, valider und robuster als die teilweise unsicherere Dokumentation anderer Endpunkte die dauerhafte</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirksamkeit einer Hämophiliegentherapie zeigen. Er sollte nicht nur ergänzend dargestellt werden, sondern als von Zulassungsbehörden und wissenschaftlichen Komitees anerkannter Endpunkt auch zur Ableitung des Zusatznutzens akzeptiert werden.</p> <p>Da es bei der Gentherapie um die dauerhafte Erhöhung der Faktor-Level über Jahre geht und die sich abwechselnden Peaks- und Talspiegel der herkömmlichen Faktorprophylaxe nicht mehr anfallen, sollte dieser Endpunkt für die Nutzenbewertung akzeptiert werden, weil er auch zudem den langfristigen Nutzen für die Patienten vorzeitig widerspiegelt.</p>	
IQWiG S. 3 . oder G- BA s. 44	<p>10. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung</p> <p><i>„2 - Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.“ (IQWiG S. 3)</i></p>	<p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemgenix (Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2023):</p> <p>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf</p> <p>Mit Beschluss vom 1. Juni 2023 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung des ATMP Etranacogen Dezaparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung der Hämophilie B“ festgestellt. Mit</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.“ (G-BA S. 44)</p> <p>Anmerkung: Es bleibt hier unerwähnt, dass die qualitätssichernden Maßnahmen für Hämophilie-Gentherapien sich laut G-BA Webseite derzeit in der Abstimmung befinden (14, 15).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Aufgrund der Tatsache, dass sich die qualitätssichernden Maßnahmen für Hämophilie-Gentherapien derzeit in der Entwicklung befinden (14, 15), sollte ein Vermerk dazu an dieser Stelle gemacht werden.</p>	<p>Beschluss vom 25. Juli 2023 wurde die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-RL zur Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie beschlossen. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.</p> <p>Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec sollte durch in der Therapie der Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.</p> <p>Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise bezüglich des unter Etranacogen Dezaparvovec erhöhten Risikos der Lebertoxizität, horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, Malignombildung im Zusammenhang mit der Genomintegration des Vektors sowie Thromboembolie.</p> <p>Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Literaturverzeichnis

1. U.S. Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration (FDA): Center for Biologics Evaluation and Research. Human Gene Therapy for Hemophilia: Guidance for Industry. [WWW]. WWW: FDA; 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/media/113799/download>].
2. Food, Drug A. Framework for FDA's Real-World Evidence Program 2018 19.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download;!H9nueQsQ!yLdnfYfitOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXSrwp9sTQQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHhI7Q1DZQ\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download;!H9nueQsQ!yLdnfYfitOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hypLK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXSrwp9sTQQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHhI7Q1DZQ$).
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2018 [updated 29.10.2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2015 [updated 29.10.2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1_en.pdf.
5. EMA European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. [www]. WWW: EMA European Medicince Agency, ; 2006 [updated 27.07.2006]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf.
6. Manco-Johnson M, Kempton C, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, 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*. 2013;11(6):1119-27.
7. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):535-44.
8. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(11):2115-24.
9. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, Elalfy M, El-Beshlawy A, Ramanan MV, et al. Source of factor VIII replacement (plasmatic or recombinant) and incidence of inhibitory alloantibodies in previously untreated patients with severe hemophilia A: the multicenter randomized SIPPET study. *Blood*. 2015;126(23):5.
10. Pipe SW, Leebeek FW, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene therapy with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(8):706-18.

11. Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *Journal of medical economics*. 2019;22(10):1014-21.
12. Kavakli K, Smith L, Kuliczkowski K, Korth-Bradley J, You C, Fuiman J, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2016;22(3):381-8.
13. Interessengemeinschaft Haemophiler e.V. IGH-Umfrage zur Genterapie bei Haemophilie [webpage]. www2020 [updated 23.10.2023. Available from: <https://www.igh.info/nachrichten/aktuelles/aktuelles/2020/ergebnisse-unserer-umfrage-zur-genterapie.html>].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP), [webpage]. 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/atmp-qs/>].
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Einleitung eines Beratungsverfahrens. ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie - Genterapien bei Hämophilie [webpage]. 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5483/>].
16. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13:16-22.
17. Blanchette V, Key N, Ljung L, Manco-Johnson M, Van Den Berg H, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2014;12(11):1935-9.
18. Blanchette VS, Srivastava A, editors. Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2015: Thieme Medical Publishers.
19. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Rosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011;17(6):849-53.
20. White GCI, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(03):560-.
21. Collins PW, Blanchette V, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, 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*. 2009;7(3):413-20.
22. Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, 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*. 2016;22(4):514-20.
23. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019;104(9):1702.
24. Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2011;17(3):433-8.

5.10 Stellungnahme der GTH, DGHO und dgti

Datum	22. August 2023
Stellungnahme zu	Etranacogen Dezaparvovec
Stellungnahme von	GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, dgti Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®) ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Indikation in der Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie B, gleichzeitig das erste Präparat zur Gentherapie. Etranacogen Dezaparvovec ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Indikationen und Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec</p> <table border="1" data-bbox="165 1050 1133 1321"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Subgruppen	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	-	erheblich	-	-	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
Keine	-	erheblich	-	-	-												

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Etranacogen Dezaparvovec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Gentherapie der Hämophilie B. Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Leiden wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wird der Einsatz gegenüber einer Fortsetzung der prophylaktischen und therapeutischen Gabe vor allem von Halbwertszeit-verlängerten FIX-Präparaten erfolgen.• Grundlage der Zulassung war die einarmige Studie HOPE-B mit 54 ausgewerteten Teilnehmern. Primärer Endpunkt war die annualisierte Blutungsrate.• Die einmalige Gabe von Etranacogen Dezaparvovec führte zur signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate und zur nachhaltigen Erhöhung der FIX-Konzentration im Vergleich zur Vortherapie.• Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten.• Etranacogen Dezaparvovec wird als Monotherapie eingesetzt. <p>Etranacogen Dezaparvovec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie der Hämophilie B. Das Präparat ist hoch wirksam und gut</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verträglich. Der Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec ist mangels direkt vergleichender Studien nicht zuverlässig quantifizierbar.	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Aktuell liegen die Daten aus dem Jahr 2019 vor. Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist</p> <ul style="list-style-type: none">- schwer: 402 Patienten- mittel: 161- leicht: 158- subklinisch: 63 <p>Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines</p>	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.</p> <p>Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [5]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.</p> <p>Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 Stunden) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [6], Eftrenonacog alfa [7, 8] und Nonacog beta pegol [9, 10]. Bei Therapie mit halbwertszeitverlängerten Präparaten erfolgt die intravenöse Therapie in</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>der Regel einmal pro Woche. Das Intervall kann bis zu einmal alle drei Wochen verlängert werden.</p> <p>Etranacogen Dezaparvovec ist ein vektorbasiertes Gentherapeutikum. Es basiert auf einem rekombinanten AAV5-(Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5)-Vektor und enthält die FIX-Padua-Variante. Diese genetische Variante des FIX-Gens unterscheidet sich vom sog. Wildtyp-FIX durch eine Aminosäuresubstitution an Position 338 (R338L). Dadurch hat sie eine um das 5-8fach höhere Aktivität als das Wildtyp-FIX. Die Expression in diesem Vektorkonstrukt erfolgt unter Kontrolle eines leberspezifischen Promoters.</p> <p>In der Therapie wird Etranacogen Dezaparvovec einmalig intravenös in einer Dosis von 2×10^{13} Genomkopien/kg Körpergewicht verabreicht. Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec</p> <table border="1" data-bbox="165 1075 1133 1272"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1075 271 1272">Studie</th> <th data-bbox="271 1075 557 1272">Risikogruppe</th> <th data-bbox="557 1075 620 1272">N¹</th> <th data-bbox="620 1075 741 1272">Kontrolle</th> <th data-bbox="741 1075 853 1272">Neue Therapie</th> <th data-bbox="853 1075 999 1272">Faktor VIII Aktivität²</th> <th data-bbox="999 1075 1133 1272">ABR²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Risikogruppe	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Faktor VIII Aktivität ²	ABR ²								
Studie	Risikogruppe	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Faktor VIII Aktivität ²	ABR ²									

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
HOPE -B [13]	– ere mittelschwere Hämophilie B – inhibitorischen Antikörper in der Vorgeschichte	schw oder keine	5 4	über 6 Monat e (Lead- In Phase)	über 12 Mon ate	1,19 vs 35,06³ p < 0,001	4,00 vs 1,04³ 0,26 p < 0,0001		
¹ N – Anzahl Patienten, ² mittlere FVIII-Aktivität in IU/dL, Mittelwert; ³ ABR - annualisierte Blutungsrate, adjustiert; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie ; ⁴ n. s. - nicht signifikant;									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Etranacogen Dezaparvovec</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status nicht festgelegt. Die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B erfolgt in zwei Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Therapie bei akuten Blutungen („on demand“) mit dem Ziel, Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen- Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen. <p>Die Wahl der Präparate erfolgt nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertzeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertzeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Zulassung und des Dossiers ist die einarmige Studie HOPE-B. Patienten wurden in einer Lead-In-Phase über 6 Monate beobachtet, dann mit Etranacogen Dezaparovec behandelt. Die Gesamtbeobachtung im Rahmen der Studie erfolgt 24 Monate.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 13].</p> <p>Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Etranacogen Dezaparovec mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) vor.</p>	<p>Bei der Studie HOPE-B handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen Dezaparovec bei Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B. In der Studie wurden 54 Männer ab einem Alter von 18 Jahren und mit einer Faktor-IX-Aktivität von $\leq 2\%$ eingeschlossen, welche seit mindestens zwei Monaten vor Screening eine stabile Behandlung mit einer Faktor-IX-Prophylaxe erhalten haben, mit Etranacogen Dezaparovec behandelt. Unter anderem wurden Personen mit Faktor-IX-Antikörpern in der Vorgeschichte sowie Leberfunktionsstörungen nicht eingeschlossen. Die Gabe von Etranacogen Dezaparovec erfolgte durch eine einmalig verabreichte intravenösen Infusion. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung die annualisierte Blutungsrate (ABR). Darüber hinaus wurden als weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erfasst (siehe unten). Die Gesamtstudiendauer von ca. 5,5 Jahren setzt sich aus einer 26-wöchigen Lead-In-Periode, einer 52-wöchigen Behandlungs- und Post-Treatment-Periode sowie einer Langzeit-Follow-Up-Periode von 4 Jahren zusammen. Für die Nutzenbewertung wurde der 2-Jahres-Datenschnitt mit Studienbericht vom 20. Juni 2022 vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-B-Patienten. In der Studie verstarb ein Patient im Alter von 77 Jahren. Der Tod wurde nicht im Zusammenhang mit der Gentherapie gesehen.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Studie HOPE-B trat ein Todesfall auf.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Die annualisierten Blutungsraten sanken nach der einmaligen Gabe von Etranacogen Dezaparvovec signifikant. Das relative Risiko (RR) liegt bei 0,26 im</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Blutungsereignisse und annualisierte Blutungsraten (ABR)</i></p> <p>Der Endpunkt ABR ist der primäre Endpunkt der Studie HOPE-B. Darüber hinaus erfolgte die Erfassung jeglicher Blutungsereignisse in einem elektronischen Tagebuch (e-Diary). Während der Lead-In-Periode erhielten die Patienten ein Training zum Führen des Patiententagebuchs.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich zur Vortherapie. Die biometrischen Vorgaben der Nicht-Unterlegenheit und der Überlegenheit wurde erreicht.</p>	<p>Neben Ergebnissen zur Anzahl an Blutungen werden annualisierte Blutungsraten für alle Blutungen sowie differenziert nach Blutungsart (Gelenkblutungen, Spontanblutungen, Blutungen bedingt durch Trauma) für alle sowie für mit Faktor-IX behandelte Blutungen vorgelegt. Insbesondere die behandlungsbedürftigen Blutungen werden dabei als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat neben den Ergebnissen zur ABR für den Beobachtungszeitraum von 7 bis 24 Monaten aus dem Dossier Ergebnisse für die gesamte Studienperiode von 0 bis 24 Monaten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegt. Im Beschluss werden die Ergebnisse zu Blutungsereignissen für die gesamte Studienperiode dargestellt, da Blutungen im gesamten Zeitraum nach der Etranacogen Dezaparvovec Gabe patientenrelevant sind.</p> <p>Bei ca. 43 % der Patienten traten keine Blutung zwischen Tag 22 und Monat 24 nach der Gabe von Etranacogen Dezaparvovec auf. Darüber hinaus trat bei ca. 61 % der Patienten keine mit Faktor-IX behandelte Blutung im gesamten Studienverlauf auf.</p> <p>Die geschätzte jährliche Blutungsrate (ABR) für „alle Blutungen“ liegt bei 1,01 und für „mit Faktor-IX behandelte Blutungen“ bei 0,82.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. FIX-Konzentration</p> <p>Die FIX-Konzentration stieg nach der Gabe von Etranacogen Dezaparvovec hoch signifikant und nachhaltig an. Längere Verlaufsdaten zur FIX-Konzentration bei den behandelten Patienten sind im Dossier nicht enthalten.</p>	<p><i>Faktor-IX-Aktivität</i></p> <p>Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer schweren oder mittelschweren Hämophilie B leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Faktor-IX-Aktivität erlangen. Es bleibt unklar, wie sich die Faktor-IX-Aktivität langfristig über den Beobachtungszeitraum der Studie HOPE-B hinaus entwickelt.</p> <p>Bei dem Endpunkt Faktor-IX-Aktivität handelt es sich um einen Parameter, der nicht per se patientenrelevant ist, da es sich um einen Laborparameter handelt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt wurden im Beschluss ergänzend dargestellt.</p> <p>Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden. Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>4. 3. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels der Instrumente EQ-5D-VAS, für Schmerzen mittels des Brief Pain Inventory (BPI-SF) und spezifisch zu funktionellen Beeinträchtigungen mittels der Hemophilia Activities List (HAL) erfasst. Hier zeigten sich nur geringe und statistisch nicht signifikanten Veränderungen im intraindividuellen Vergleich.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Haemophilia-specific Quality of Life Index for Adults (Ham-A-QoL)</i></p> <p>Der Ham-A-QoL ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Hämophilie und wird in der Studie HOPE-B eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 41 Items die in sechs Domänen unterteilt werden: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Sorgen, Konsequenzen von Blutungen, emotionale Auswirkungen, Bedenken hinsichtlich der Behandlung. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten vier Wochen. Antworten werden auf einer Skala von 0 („niemals“) bis 5 („immer“) angegeben und können zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert werden. Neben dem Gesamtscore werden Domänen-Scores gebildet. Höhere Werte weisen auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen hin.</p> <p>Je nach Domäne wurden im Vergleich von Baseline zu Monat 24 mittlere Veränderungen zwischen 1 und 10 Punkten berichtet, wobei die Spanne der mittleren Baselinewerte bei 10 – 44 Punkten lag. Aufgrund des unkontrollierten Designs lassen sich keine Aussagen hinsichtlich der Effekte von Etranacogen Dezaparvovec auf die Lebensqualität ableiten.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei bis zu 20% der Studienpatienten dokumentiert. Hierbei handelte es sich um eine Erhöhung der Transaminasen, hauptsächlich der GPT, die mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt wurden sowie um infusionsbedingte allergische Reaktionen.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Rahmen der Auswertungen der Sicherheitsendpunkte liegen keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten Unerwünschten Ereignissen (UE) enthalten sind.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten der Studie HOPE-B auf. Bis zum 2-Jahres-Datenschnitt sind bei 20 % der 54 Patienten schwere UE und bei 26 % schwerwiegende UE aufgetreten. Bei einem Patienten führte ein UE zum frühzeitigen Abbruch der Infusion, sodass nur eine Teildosis verabreicht wurde.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv und enthält keinen Vorschlag für die Festlegung eines Zusatznutzens.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Etranacogen Dezaparvovec wird als Monotherapie gegeben.</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Etranacogen Dezaparvovec ist hoch wirksam bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B. Es steigert die FIX-Konzentration nachhaltig und senkt das Blutungsrisiko. Gleichzeitig senkt es die erforderliche FIX-Menge und die Anzahl der Faktorgaben. Dies zusammen mit konstantem Nachweis von erhöhten FIX-Werten führt zu einem Nutzen, der über die Limitationen der bisherigen Therapie mit regelmäßig durchzuführenden intravenösen oder subkutanen Injektionen und hierzu erforderlicher Adhärenz hinausgeht.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte liegen Daten der einarmigen Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B) zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Studie HOPE-B sowie ein indirekter Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec im Rahmen der Studie HOPE-B und Albutrepenonacog (Studie PROLONG-9FP) vorgelegt. Beide vorliegenden Vergleiche sind mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und werden als</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Zusatznutzen – Vergleichstherapie</u></p> <p>Aufgrund des seltenen Vorkommens ist es bei der Zulassung von Arzneimitteln zu Therapie und Prophylaxe der Hämophilie B nicht üblich, randomisierte Studien durchzuführen. Der Vergleich erfolgt regelhaft intraindividuell gegenüber dem Ausgangspunkt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit der Phase IIb Zulassungsstudie CT-AMT-061-01 zu Albutrepenonacog alfa vor. Auch zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Senkung der ABR. Allerdings leiden indirekte Vergleiche auch bei seltenen Erkrankungen an einem möglichen Bias durch die Patientenselektion.</p> <p>Daten zum Vergleich mit Patienten des Deutschen Hämophilie-Registers liegen nicht vor.</p>	<p>nicht ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.</p> <p>Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B bei Erwachsenen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorbestehende Antikörper gegen das AAV5-Vektorkapsid</u></p> <p>Auch in der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass Patienten vor der Behandlung auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5- Antikörper untersucht werden sollen. Vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper mit einem Titer von über 1:678 können die Transgenexpression behindern und die Wirksamkeit der Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec verringern.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig. Aufgrund des hepatotropen Vektors werden lebertypische Laborwerte engmaschig kontrolliert.</p> <p><u>Nachhaltige Wirksamkeit</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Derzeit scheinen die FIX-Konzentration stabil hoch und in einem Bereich zu liegen, der weit oberhalb der erforderlichen Konzentration zur Verhinderung von schweren Blutungen liegt. Die Nachhaltigkeit sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf Nebenwirkungen erfordert eine Nachbeobachtung von vielen Jahren, analog zum Vorgehen bei anderen Ansätzen der Gentherapie</p> <p>Daten über die Dauer der uneingeschränkten Wirksamkeit der Gentherapie bei Hämophilie B über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren liegen aus einer Vorgänger-Studie vor, in der dasselbe Kapsid, aber ein anderes Faktor-IX-Gen verwendet wurde (AMT-060) [14].</p> <p><u>Qualitätssicherung</u></p>	<p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemgenix (Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juli 2023):</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Durchführung der Gentherapie soll qualitätsgesichert erfolgen. Entsprechende Vorgaben wurden von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung publiziert.</p> <p>Etranacogen Dezaparvovec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie der Hämophilie B, ein Meilenstein in der Betreuung dieser Patienten. Das Präparat ist hoch wirksam. Die langfristige Bewertung der Rolle von Etranacogen Dezaparvovec erfordert eine längere Nachbeobachtungszeit. Im Vergleich zu anderen, in der Entwicklung befindlichen Präparaten der Gentherapie wird ein besonderes Augenmerk auf die Rate und den Schweregrad von Nebenwirkungen zu richten sein.</p> <p>Der Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec ist mangels direkt vergleichender Studien nicht zuverlässig quantifizierbar.</p>	<p>https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemgenix-epar-product-information_de.pdf</p> <p>Mit Beschluss vom 1. Juni 2023 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung des ATMP Etranacogen Dezaparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung der Hämophilie B“ festgestellt. Mit Beschluss vom 25. Juli 2023 wurde die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der ATMP-QS-RL zur Erstfassung der Anlage IV – Gentherapeutika bei Hämophilie beschlossen. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.</p> <p>Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec sollte durch in der Therapie der Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.</p> <p>Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise bezüglich des unter Etranacogen Dezaparvovec</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGTI, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erhöhten Risikos der Lebertoxizität, horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, Malignombildung im Zusammenhang mit der Genomintegration des Vektors sowie Thromboembolie.</p> <p>Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020>
2. Deutsches Hämophileregister, <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ 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 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435
5. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. Haematologica 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160
6. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-8
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074
8. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-02-335596](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335596).
9. [Collins PW, Young G, Knobe K et al.:](#) Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-05-573055](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573055)
10. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: [10.1016/j.thromres.2016.02.030](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.030)
11. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al.: Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv 3:3241-3247, 2019. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019000811](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811)
12. Simioni P, Tormene D, Tognin G et al.: X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). N Engl J Med 361: 1671-1675, 2009. DOI: [10.1056/NEJMoa0904377](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904377)
13. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M et al.: Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med 388:706-718, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2211644](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211644)
14. Miesbach W, Meijer K, Coppens M et al.: [Five Year Data Confirms Stable FIX Expression and Sustained Reductions in Bleeding and Factor IX Use Following AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-severe Hemophilia B - ISTH Congress Abstracts](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

)

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec (D-937)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. September 2023

von 11:59 Uhr bis 12:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **CSL Behring GmbH**:

Herr Neudörfer

Herr PD Dr. Gromer

Frau Loske

Herr Jülich

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)**:

Herr Univ.-Prof. Dr. Eichler

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. (GTH)**:

Herr Prof. Dr. Miesbach

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende für **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Stückemann

Frau Dr. Kuckelsberg

Angemeldete Teilnehmende für **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Bayer

Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende für **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Herr Lüddecke

Frau Serdani-Neuhaus

Angemeldete Teilnehmende für **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Frau Dr. Bauer

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende für **BioMarin Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Stadler

Herr Look

Angemeldete Teilnehmende für **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Dr. Ecke

Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): So, wir haben eine Minute vor zwölf, und ich denke, wir können trotzdem schon einmal anfangen. Ich begrüße Sie herzlich zu dieser Anhörung. Ich vertrete heute Herrn Hecken. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel und werde Sie jetzt hier durch diese Anhörung führen. Alles, was gesagt wird, wird stenografisch mitgeschrieben, sodass alles, was hier diskutiert wird, auch Herrn Hecken zur Kenntnis gegeben werden kann.

Zu Beginn der Anhörung werde ich einmal die Anwesenheit abhaken, damit wir wissen, wem wir heute hier gegenüber sitzen. Zu dem vorliegenden Verfahren, Etranacogen Dezaparvovec zur Behandlung der Hämophilie B bei Erwachsenen, hat der betroffene pharmazeutische Unternehmer, nämlich CSL Behring, Stellung genommen. Der Name hat nichts mit mir zu tun; vielleicht muss ich das noch dazusagen.

Die Fachgesellschaften, nämlich die Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung, die Fachgesellschaft für Blut, Zellen und Gewebe und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Von den pharmazeutischen Verbänden und Unternehmen haben der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eine Stellungnahme abgegeben sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, BioMarin, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Swedish Orphan Biovitrium und Takeda.

Von diesen Institutionen haben, glaube ich, fast alle jemanden für die heutige Anhörung entsendet. Ich würde Sie bitten, sich einmal akustisch zu melden; dann haben wir nämlich auch gleich die Tonkontrolle. Für CSL Behring sind Herr Neudörfer, Herr Dr. Gromer, Frau Loske und Herr Jülich anwesend. Für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie haben wir Herrn Professor Dr. Eichler. – Herr Professor Wörmann ist noch nicht da, aber in der Regel huscht er ein bisschen später in die Anhörung hinein. – Herr Professor Miesbach spricht für die Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung, ebenso wie Herr Professor Dr. Oldenburg. Für den BPI ist Herr Dr. Wilken anwesend, für Novo Nordisk Frau Dr. Stückemann, für Roche Frau Dr. Bayer und Herr Dr. Flacke. Für Takeda sind Herr Lüddecke und Frau Serdani-Neuhaus zugeschaltet. – Ist Herr Bauer für Swedish Orphan hier?

(Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrium): Frau Bauer ist meine Kollegin! Eigentlich wollte sie kommen! Vielleicht hat sie noch technische Probleme; ich habe mal nach!)

– Okay, vielen Dank. Gut. – Für BioMarin ist Herr Dr. Stadler anwesend. Ist Herr Look für BioMarin zugeschaltet?

(Herr Dr. Stadler (BioMarin): Ich glaube, dass auch er noch technische Probleme hat!)

– Okay, vielen Dank. – Herr Wörmann ist jetzt da; das habe ich gesehen. Von Pfizer Pharma ist auch noch Herr Rauchensteiner da und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Gut, wunderbar.

Jetzt frage ich die Firma CSL Behring: Wer mag uns hier in das Verfahren einführen und vielleicht die wichtigsten Punkte aus dem Stellungnahmeverfahren zusammenfassen, damit wir alle im Bilde sind? Herr Neudörfer, wunderbar. – Dann beginnen Sie mit dem Eingangsstatement.

Herr Neudörfer (CSL Behring): Guten Tag, Frau Dr. Behring! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich heiße Stefan Neudörfer. Ich bin bei CSL Behring verantwortlich für den Bereich Market Access & Pricing in Europa und bin in Personalunion auch für den Market Access für Hemgenix in Deutschland zuständig.

Zunächst möchte ich Ihnen unser Team vorstellen. Herr Privatdozent Dr. Stephan Gromer ist Associate Director Medical Affairs bei CSL Behring Deutschland. Herr Fabian Jülich ist Market

Access Manager, ebenfalls in der deutschen Organisation. Frau Sonja Loske ist von der Agentur SmartStep. Sie hat uns insbesondere bei der Erstellung des Nutzendossiers unterstützt.

Wir sprechen heute über die erste Gentherapie im Anwendungsgebiet der Hämophilie B, Etranacogen Dezaparvovec, Handelsname Hemgenix. Aus unserer Sicht gibt es insbesondere die folgenden drei zentralen Punkte für die heutige mündliche Anhörung: Erstens die Bedeutung der Hämophilie B für den Patienten und der bisher nicht gedeckte medizinische Bedarf, zweitens die Eignung der vorliegenden Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens, drittens die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit sowie ein kurzer Ausblick auf den neuen 36-Monats-Datenschnitt.

Zum ersten Punkt: Die Bedeutung der Hämophilie B für den Patienten und der bisher nicht gedeckte medizinische Bedarf. Wir sprechen heute über eine vollkommen neue Therapieoption, eine echte Innovation für Menschen mit Hämophilie B, einer seltenen, vererbaren Erkrankung, deren schwere und mittelschwere Formen mit einem lebenslangen Risiko für Blutungen, insbesondere spontane, verbunden sind.

In den letzten Jahrzehnten wurden die Behandlungsoptionen kontinuierlich verbessert. Diese Optionen sind ohne Ausnahme eine lebenslange, schmerzhaft und belastende intravenöse Verabreichung von Faktor IX mit bis zu 150 Injektionen pro Jahr. Es treten trotzdem noch immer Gelenkblutungen sowie frühzeitige und fortgeschrittene Arthrosen schon im Alter von 20 bis 30 Jahren und damit verbundene chronische Schmerzen auf. Dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität für Menschen mit Hämophilie B aus, was konkret heißt, dass es neben psychosozialen Belastungen für die Familien und Angehörigen auch negative Auswirkungen auf Ausbildung, Beschäftigung und Produktivität gibt.

Was ist der bisher nicht gedeckte Bedarf bei der Hämophilie B? Das sind Therapien, die die derzeitigen Hochs und Tiefs von Faktor-IX-Spiegeln im Blut vermeiden, da bekannterweise das Blutungsrisiko gerade im Bereich der Talspiegel massiv ansteigt. Benötigt werden Therapien, die eine langfristige Blutungskontrolle durch stabile Faktor-IX-Spiegel ermöglichen, die Entwicklung insbesondere irreversibler Schäden stark verzögern oder sogar verhindern, die Lebensqualität der Patienten verbessern und die medizinischen Gesamtkosten senken. Hemgenix ist eine Antwort auf diesen Bedarf.

Zum Punkt zwei: Die Eignung der vorliegenden Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens. Das gewählte Studiendesign des intraindividuellen Vergleichs in der HOPE-B-Studie halten wir für sowohl relevant als auch geeignet, um den Zusatznutzen von Hemgenix zu quantifizieren. Wichtig hierbei ist, dass die Erkrankung der Hämophilie B ideale Bedingungen für einen intraindividuellen Vergleich schafft. Dieser Vergleich ist bislang einzigartig und ist kein einfaches einarmiges Studiendesign. Jeder Patient ist sein eigener Vergleich, seine eigene Kontrolle, ohne die Notwendigkeit eines komplexen Matchings. Die Erhebung der Vorher-Nachher-Daten erfolgte einheitlich, prospektiv und in standardisierter Form innerhalb derselben Studie. Das ist ein echtes Novum und wurde in dieser Form noch nicht durch den G-BA bewertet. Die Ergebnisse der HOPE-B-Studie zeigen dramatische Effekte, beispielsweise bei der Blutungsrate und dem Faktorverbrauch.

Zum dritten Punkt: Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit sowie ein kurzer Ausblick auf den neuen Datenschnitt. Die pivotale Phase-III-Studie HOPE-B mit Daten zu 54 Patienten bildet den Grundpfeiler der Evidenz für Hemgenix. Der mit dem Dossier übermittelte 24-Monats-Datenschnitt, der bereits nachdrücklich die Wirksamkeit und Sicherheit belegt, wird inzwischen durch die Ergebnisse des 36-Monats-Datenschnitts ergänzt. Die Daten werden intern noch aufbereitet und final ausgewertet. Ich möchte jedoch in dieser Anhörung die wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse mit Ihnen teilen. Zudem stehen noch weitere Daten aus anderen Studien zur Verfügung. So haben wir inzwischen Langzeitwirksamkeitsdaten sowohl für die Phase-IIb- als auch die Phase-I/II-Studie publiziert. Hierbei ist insbesondere die Phase-IIb-Studie aufgrund der Vergleichbarkeit mit der pivotalen Studie hinsichtlich des

Studiensettings hervorzuheben. Insgesamt zeigen die publizierten Daten beider Studien fünf Jahre stabile Faktor-IX-Spiegel für alle darin eingeschlossenen Patienten.

Zu den angesprochenen Kernergebnissen des 36-Monats-Schnitts. Die folgenden genannten Daten betreffen die volle Analysepopulation, also das Full Analysis Set der HOPE-B-Studie.

Zu den Blutungsraten. Die Reduktion der annualisierten Blutungsrate liegt unverändert bei 64 Prozent. Das ist eine Reduktion um rund zwei Drittel im Vergleich zur Lead-In-Phase und ist weiterhin statistisch signifikant und klinisch relevant. Insbesondere die für die Langzeitmorbidity hauptverantwortlichen Gelenkblutungen sind weiterhin stabil und statistisch signifikant um 80 Prozent gegenüber einer bereits optimierten Faktor-IX-Therapie in der Lead-In-Phase reduziert.

Zur Faktor-IX-Aktivität. Die Faktor-IX-Aktivität war weiterhin stabil und erhöhte sich leicht im Vergleich zum 24-Monats-Datenschnitt von rund 37 auf knapp 39 Prozent.

Zum Faktor-IX-Verbrauch. Auch nach 36 Monaten war der Faktorverbrauch gegenüber der Lead-In-Periode um 96 Prozent oder durchschnittlich 247.000 Einheiten weiterhin deutlich reduziert.

Zu den Patienten, die die Prophylaxe beenden konnten. 51 von 54 Patienten, also 94,4 Prozent aller Patienten, konnten die Prophylaxe erfolgreich dauerhaft beenden. Bei den auf Prophylaxe befindlichen Patienten handelt es sich um die zwei bereits bekannten Patienten mit Unterdosierung bzw. hohen Antikörpertiter. Hinzu kommt ein Patient, der im Monat 30 zur Routineprophylaxe zurückkehrte.

Zu den Lebensqualitätsendpunkten. Wir sehen weiterhin statistisch signifikante Verbesserungen beim Hem-A-QoL-Gesamtwert für die Bereiche Behandlung, Gefühle, Arbeit/Schule und Zukunft bei Betrachtung der Veränderungen im Vergleich zur Lead-In-Phase. Beim EQ-5D und der dazugehörigen visuellen Analogskala zeigten sich weiterhin numerische Verbesserungen bei Betrachtung der Veränderungen im Vergleich zur Lead-In-Phase.

Zur Sicherheit. Hemgenix war weiterhin gut verträglich. Es gab keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den 24-Monats-Daten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die 36-Monats-Daten die Ergebnisse der 24-Monats-Daten bestätigen und weiterhin sehr robuste Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den bisherigen Datenschnitten zeigen.

Zur Langzeitwirksamkeit von Hemgenix. Die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit entwickelt sich konsistent über alle drei genannten Studien, aber auch im Vergleich zu ähnlichen Gentherapien in der Hämophilie B. CSL Behring hat einen exzellenten Analogfall in der klinischen Praxis, der eindrucksvoll die langfristige Wirksamkeit des verwendeten Transgens demonstriert. In einer bereits 2011 von Professor Nathwani und Kollegen begonnenen Gentherapiestudie wurde das identische Genkonstrukt verwendet wie in unserer Phase-I/II-Studie. Lediglich die Verpackung, also der Vektor, unterscheidet sich, was jedoch für die Langzeitwirksamkeit bedeutungslos ist. Der einzige Unterschied zu Hemgenix besteht darin, dass der sogenannte Wildtyp-Faktor IX durch eine hochaktive sogenannte Padua-Variante ausgetauscht wurde. Diese unterscheidet sich nur in einer einzigen Aminosäure vom Wildtyp, besitzt aber eine sechs- bis achtfach höhere spezifische Aktivität. Bei der Nathwani-Gentherapie aus 2011 blieb die gesteigerte Faktor-IX-Aktivität bei allen zehn eingeschlossenen Patienten mit ursprünglich schwerer Hämophilie B über einen Zeitraum von derzeit zehn Jahren stabil. Bei vier Patienten davon liegen auch bereits stabile 12-Jahres-Daten vor.

In Bezug auf Hemgenix konnte mit mehreren konservativen Modellierungen auf Basis der Phase-III- und Phase-IIb-Studie gezeigt werden, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten auch 25 Jahre nach Gabe von Hemgenix eine Faktor-IX-Aktivität von 5 Prozent oder höher aufweist. Dies liegt also mindestens im Bereich einer milden Hämophilie. Somit würden

weiterhin keine regelmäßigen Faktorgaben benötigt werden. Eine ähnliche, aber unabhängige Auswertung wurde durch das amerikanische Institute for Clinical Economic Review (ICER) gemacht und gelangt mit einer erwartbaren Wirkdauer von 23 Jahren zu einem ähnlichen Fazit.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass anhand der derzeit verfügbaren Evidenz von einer langanhaltenden und stabilen Wirksamkeit bei Hemgenix ausgegangen werden kann.

Sehr geehrte Frau Dr. Behring, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die nun folgende Diskussion.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank für das Eingangsstatement. – Ich nutze gleich die Gelegenheit, um die ersten Fragen zu stellen. Ich wende mich am Anfang gleich an die Kliniker: Derzeit werden ja auch Faktorpräparate in dieser Indikation verwendet. Vielleicht liegen auch schon Erfahrungen mit der Gentherapie vor. Wie ordnen Sie denn den Stellenwert für die Patienten ein, die eine Gentherapie haben, im Vergleich zu den Faktorpräparaten, die Sie bis jetzt verwendet haben?

Ich schließe gleich noch die zweite Frage an. Hier wurde jetzt auch schon im Eingangsstatement sehr stark auf die Langfristigkeit der Behandlungseffekte eingegangen, insbesondere auf die Stabilität der Blutwerte. Mich würde natürlich auch interessieren: Wie sehen Sie die Langfristigkeit der Effekte in Bezug auf die Transfusionen?

Mag sich jemand von den Klinikern dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ja, ich kann gerne beginnen. Der aktuelle Goldstandard der Therapie ist die i.v.-Gabe von Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit. Diese werden in der Regel einmal wöchentlich gegeben, und es treten darunter pro Jahr noch etwa zwei bis vier Blutungen auf, darunter eben auch Gelenkblutungen.

Bei der Gentherapie erreicht man bei sehr vielen Patienten Faktorspiegel zwischen 30 und 50 Prozent. Im Median lagen die Faktorspiegel bei etwa 36 Prozent. Bei diesem Faktorspiegel – das wissen wir von Patienten mit leichteren Verlaufsformen – ist es so, dass bei jemandem ohne Gelenkveränderungen, der mit der Gentherapie behandelt wird und solche Faktorspiegel erreicht, dann auch nicht mehr mit der Entwicklung von Gelenkveränderungen zu rechnen ist. Bei den Patienten mit bereits vorliegenden Gelenkveränderungen nehmen die Zahl der Blutungen, die Progression der Gelenkveränderungen und insbesondere auch die Schmerzen deutlich ab. Patienten, die besonders für die Gentherapie geeignet sind, sind jene, die – aus welchen Gründen auch immer – einen schweren venösen Zugang haben, die unter der aktuellen Therapie immer noch Blutungen und insbesondere auch chronische Schmerzen aufweisen.

Der besondere Vorteil – das war ja Ihre zweite Frage – ist, dass die Expressionszeiten sehr lang sind. In der Nathwani-Studie sind, wie gerade im Eingang berichtet wurde, Daten von zehn bis zwölf Jahren der Konstanz gezeigt. Bei der Hämophilie B tritt – das ist ja ganz anders als bei der Hämophilie A – praktisch kein Expressionsverlust ein, und die Faktoren bleiben über Zeiträume von über 10 bis 15 Jahren stabil. Es ist auch möglich, dass die Expression sogar lebenslang anhält. Das heißt, es ist eine einmalige Therapie, die dann einen sehr, sehr langfristigen Effekt hat.

Der Nachteil – wenn man von einem sprechen möchte – gegenüber den herkömmlichen Therapien ist der, dass man bisher keine oder nur begrenzte Daten zur Langzeitsicherheit vorliegen hat. Das würde ich als einzigen Nachteil ansehen. Ansonsten bietet die Gentherapie meines Erachtens auch gegenüber der derzeit herrschenden Therapie ganz wesentliche Vorteile. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Wir haben zu danken. – Herr Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Dann schließe ich mich gerne den Kommentaren von Herrn Oldenburg an. Wir sprechen hier über die Hämophilie B. Ich kann der Aussage nur zustimmen,

dass die Gentherapie der Hämophilie B jetzt durch Hemgenix einen Stellenwert hat, der durch die bislang existierende Therapie nicht erbracht werden kann. Wir haben die Möglichkeit einer regelmäßigen intravenösen Therapie, die einmal pro Woche oder auch mehrfach die Woche durchgeführt werden kann. Selbst hierunter ist es bei Weitem nicht möglich, Faktor-IX-Expressionswerte in dem fast normalisierten Bereich zu erzielen, wie es jetzt in der HOPE-B-Studie gezeigt wurde: 54 Patienten wurden da behandelt, die Faktor-IX-Aktivität war fast normalisiert, und das jetzt für einen längeren Zeitraum von zwei Jahren.

Dazu kommt, dass wir bei der Hämophilie B nicht über subkutane Therapiemöglichkeiten verfügen – oder noch nicht verfügen –, wie es im Bereich der Hämophilie A der Fall ist. Deswegen würde ich Herrn Oldenburg hier uneingeschränkt beistimmen, dass die Gentherapie der Hämophilie B einen sehr hohen Stellenwert hat und dass dieser Therapie auch von Patientenseite ein hoher Stellenwert zugesprochen wird. Das heißt, es handelt sich hier um eine von Patientenseite extrem attraktive Therapie wegen der Möglichkeit, fast normale Faktor-IX-Spiegel zu erreichen. Auch die Nebenwirkungsrate ist vergleichsweise niedrig, insbesondere wenn man sie mit anderen Phase-I-Studien der Gentherapie der Hämophilie B oder auch Hämophilie A vergleicht.

Das Outcome hatten Sie auch angesprochen. Ich kann hier nur aus eigener Erfahrung beipflichten, dass Patienten, die die Möglichkeit hatten, an Studien teilzunehmen, von verschiedenen Lasten befreit sind. Das ist, was Gelenkgesundheit, Schmerz, Krankenhausaufenthalte, Fehltage etc. betrifft, kein Vergleich zu dem, was bisherige Therapien möglich machten.

Ein letzter Punkt zur Langfristigkeit. Es wurde erwähnt, dass hier jetzt über mehrere Jahre Phase-III-Studiendaten zu Hemgenix vorliegen. Aus der Phase-I-Studie, die jetzt noch den Wildtyp des Faktor IX verwendete, wurden 2018 schon Daten bis zu einem Zeitraum von fünf Jahren publiziert. Hier steht jetzt auch eine erneute Publikation an, die nun einen Zeitraum von zehn Jahren überblickt. Wir haben auch aus einer sehr frühen Studie Daten von Hämophilie-B-Patienten über 15 Jahre. Sie ist publiziert worden, war allerdings keine erfolgreiche Studie; sie hat nur sehr kurzes Ansprechen gehabt. Dies nur als Beleg, dass in dieser Studie auch in über 15 Jahren keine Sicherheitsprobleme aufgetreten sind.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Miesbach. – Herr Eichler.

Herr Prof. Dr. Eichler (DGTI): Ich möchte die Ausführungen der beiden Kollegen ergänzen. Aus Patientensicht ist es sehr wichtig, dass die Vorhersagbarkeit des individuellen Erfolgs, wenn ich mich so einer Gentherapie unterziehe, hoch ist. Wir wissen von der Gentherapie der Hämophilie A, dass es große intraindividuelle Unterschiede gibt, was das Ziel, das erreicht wird, angeht. Bei der Hämophilie B ist die Vorhersagbarkeit des individuellen Erreichens der Zielwerte, die gerade schon ausgeführt worden sind, viel höher. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass die Gentherapie bei mir als Patient tatsächlich den Erfolg bringt, den ich mir wünsche, ist ausgesprochen hoch. Daher unterscheidet sie sich auch von der Gentherapie der Hämophilie A.

Wichtig zu sagen ist auch: Die Akutnebenwirkungen, die die Leber betreffen, sind bei dieser Form der Gentherapie deutlich geringer. Nur ein deutlich geringerer Anteil von Patienten hat während der HOPE-B-Studie tatsächlich Glucocorticoide aufgrund angestiegener Leberwerte benötigt. Es ist also auch diesbezüglich eine sichere Therapie. Bei den Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt worden sind, hat dies auch sehr gut funktioniert. Das bedeutet auch für den Patienten bei seiner Entscheidung für eine Gentherapie, bezogen auf die akuten Nebenwirkungen, eine deutlich vorteilhaftere Situation als bei der Hämophilie A.

Insgesamt kann ich sagen, dass die von mir betreuten Patienten tatsächlich auf die Gentherapie warten. Sie wollen das Ziel der phänotypischen Heilung für sich erreichen. Sie wollen, dass sie die Hämophilie B sozusagen hinter sich lassen, was den Phänotyp angeht, und dass sie ein unbeschwertes, normales Leben führen können. Es ist also auch aus meiner Sicht,

aus der Sicht eines klinisch tätigen Hämostaseologen, für die Patienten ein absolut großer Schritt nach vorne.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Es bleibt schade, dass all diese Vorteile, die Sie jetzt gerade beschreiben, nicht in einer vergleichenden Studie untersucht worden sind. Es wäre schön gewesen, wenn diese vergleichend durchgeführt worden wäre. – Hier meldet sich Herr Schepperle.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Mich würde interessieren, warum denn keine vergleichenden Studien gemacht wurden. Kann jemand etwas dazu sagen?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielleicht gibt es, außer auf die Historie zu verweisen, dass es bei Hämophilie üblicherweise nicht gemacht wird, noch andere Gründe dafür. Kann das jemand sagen? – Herr Jülich.

Herr Jülich (CSL Behring GmbH): Ja, ich kann dazu Stellung beziehen. Letztendlich war das Studienprogramm eine Entscheidung der Firma uniQure. CSL Behring war nicht beteiligt an der Studienplanung. Der hier vorliegende intraindividuelle Vergleich weist aus unserer Sicht – Herr Neudörfer hat das eingangs bereits ausgeführt – deutliche methodische Vorteile gegenüber bisher bewerteten intraindividuellen Vergleichen vor und ist deshalb auch aus unserer Sicht geeignet, um hier den Zusatznutzen auch im Vergleich zur Standardtherapie quantifizieren zu können.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Also, so einen richtigen Grund gibt es scheinbar nicht, Herr Schepperle. Möchten Sie noch etwas dagegen sagen?

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Ja, bei der Hämophilie stellt sich ja immer wieder die Frage zu vergleichenden Studien. Von daher wundere ich mich und verstehe es nach wie vor nicht, dass immer wieder die Frage aufkommt und da nicht gesehen wird, dass es eben nicht möglich ist.

Eine weitere Frage habe ich noch, und zwar zum Gap zwischen Berg- und Tal Spiegel – die Frage richtet sich auch an die Kliniker –: Welchen Vorteil haben wir denn mit einer gemittelten Faktorlinie, wenn es also keinen Berg- und keinen Tal Spiegel gibt, sondern einen moderat vorhandenen Faktorspiegel? Sind es tatsächlich Vorteile, wenn ich immer einen gleichwertigen Spiegel habe? Das würde mich noch interessieren: inwieweit dies gegenüber einem Gap von Vorteil ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Das hängt, glaube ich, ganz entscheidend von der Höhe der Spiegel ab, die erreicht werden, Herr Schepperle. Wenn Sie eine Therapie haben, die vielleicht 10 Prozent erreicht, dann sind die Peak-Spiegel sehr wichtig, weil man bei gewissen Krankheitssituationen, bei einer chronischen Synovitis, höhere Spiegel benötigt. Wenn Sie aber konstante Spiegel von 30 bis 50 Prozent haben, dann wird die Bedeutung der Peak-Spiegel sehr viel geringer, weil diese Spiegel die genannten klinischen Situationen schon kontrollieren und man diese Peak-Spiegel dann nicht benötigt.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Ja, das würde ich auch so unterstreichen. Ich finde es auch eine sehr wichtige Frage; denn das ganze Leben ist doch von Anbeginn davon geprägt, sich darauf einzustellen: Wann habe ich meinen Peak-Spiegel, das heißt den Zielspiegel, wo die Gerinnung – wenn auch kurzfristig – normalisiert ist, damit ich – mit schon vorgeschädigten Gelenken – körperliche Aktivitäten vornehmen kann? Wann habe ich eher den Tal Spiegel, wo ich mir nicht zu viel zumuten kann? Das ist etwas, das doch jahrzehntelang im Bewusstsein unserer Patienten, aber auch in unserem Bewusstsein als Behandler war.

Durch diese Möglichkeit einer kontinuierlichen Expression – in diesem Fall sogar auf einem hohen, fast normalen Level – fällt das jetzt weg. Das heißt, man muss nicht mehr daran

denken: Wie ist meine Gerinnungsfaktor-Substitution? Habe ich gerade gespritzt, oder bin ich jetzt dran? Habe ich es vergessen, zu spritzen? Setze ich mich einer Gefahr aus? Diese Gedanken, die ja permanent vorhanden waren, fallen durch diese kontinuierliche Expression weg. Das ist natürlich eine extreme Erleichterung. Die Studien zur Lebensqualität der Patienten unterstreichen auch, dass neben den sonstigen Benefits das Outcome, wie die deutlich verringerte oder nicht mehr vorhandene Blutungsrate oder die Gelenkgesundheit, auch die Lebensqualität davon deutlich profitiert.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich habe jetzt noch mal Herrn Eichler. Dann würde ich noch einmal kurz Herrn Schepperle drannehmen und dann die anderen Kolleginnen und Kollegen.

Herr Prof. Dr. Eichler: Ja, Herr Schepperle, was Sie auch angesprochen hatten: Patienten mit der Hämophilie B und A haben ja eine Thrombin-Mangelkrankung. Mit der klassischen Substitutionstherapie, die ja das Ziel hatte, Blutungen zu verhindern, können Sie normalisierte Thrombinspiegel nicht erreichen. Wenn Sie aber in einen Bereich von 40, 50 Prozent Faktoraktivität kommen, dann liegen Sie auch mit Ihren Thrombinspiegeln quasi im Normbereich. Damit hat sich Ihre Gerinnung normalisiert, auch wenn Ihr Faktor-IX-Spiegel noch nicht im Normbereich ist. Das heißt, die Thrombin-Mangelkrankung ist beseitigt. Damit hat man ein ganz anderes Therapieziel erreicht als nur die Blutungsprophylaxe.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Ja, das ist jetzt sehr interessant. Ich habe dann quasi zwei Fliegen mit einer Klappe geschlagen und kann dann auch die Aktivitäten des täglichen Lebens unbeschwerter fortsetzen oder vollführen, als wenn ich jedes Mal mit meiner Prophylaxe am Spritztage hochsetze. Insgesamt habe ich eine moderate Linie und bin deutlich besser geschützt, als wenn ich andere Präparate nähme.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Das sehe ich jetzt eher als Kommentar. – Dann würde ich jetzt Frau Teupen nehmen.

Frau Teupen: Ich habe auch Fragen zu den vorliegenden Studien, und zwar zu den Endpunkten. Da gibt es ja unterschiedliche Vorstellungen in Bezug auf die Relevanz der Endpunkte. Da waren ja einmal die FIX-Aktivität und die FIX-Ersatztherapie, die ja von der Fachberatung Medizin nicht akzeptiert wurde aufgrund der Operationalisierung. Vielleicht könnte der pU noch etwas dazu sagen.

Dann wiederum der Endpunkt: BPI Schmerz und auch HAL, also die funktionelle Beeinträchtigung, wurden vom pharmazeutischen Hersteller nicht als relevant angesehen, jedoch von der FB Med. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer etwas zu den Daten und auch zur Operationalisierung sagen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Kann jemand etwas zu den Endpunkten sagen? – Frau Loske.

Frau Loske (CSL Behring GmbH): Ich würde gern zuerst auf die Rückfrage zum BPI und HAL eingehen. Wir haben uns jetzt für das Dossier dazu entschieden, prominent den Hem-A-QoL als spezifischen Hämophilie-Fragebogen darzustellen. Beim BPI haben wir das Problem, dass es ein generischer Fragebogen ist. Da sieht man in den Daten auch tatsächlich nur marginale Veränderungen; das hatte der G-BA in der Nutzenbewertung ja auch herausgestellt. Ähnliches gilt für den HAL.

Was man insgesamt zur Lebensqualität sagen muss, ist, dass wir hier mit der Gentherapie natürlich eine besondere Therapiesituation haben, die von den entwickelten Fragebögen, selbst für die Hämophilie-spezifischen, so nicht uneindeutig abgedeckt wird. Wo wir dennoch schon Vorteile sehen, basierend auf dem Hem-A-QoL, ist zum einen für die Behandlung, sowohl in Bezug auf die Responderanalysen als auch auf die Change-from-Baseline-Analysen, was natürlich den eklatanten Unterschied zwischen der bisherigen Faktor-IX-Therapie und der Gentherapie herausstellt, was die Therapie an sich angeht.

Wenn man sich die Veränderungen von Baseline anguckt, kommen dann noch weitere Domänen, zum Beispiel in Bezug auf Gefühle, Zukunftsplanung und Ähnliches, ergänzend hinzu.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Dann habe ich jetzt Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Wir würden gerne über die Patienten sprechen, die Antikörper gegen das AAV5-Vektorkapsid besitzen. Im Anwendungsgebiet ist das ja jetzt hier bei der Hämophilie nicht eingeschränkt, und laut Fachinformation gibt es ja eine Titergrenze von 1:678, bei der man davon ausgehen könnte, dass die Wirksamkeit der Gentherapie dann verringert ist.

Uns würde interessieren: Wie geht man jetzt in der Praxis damit um? Was macht man mit Patienten, die zum Beispiel einen Titer von 1:500 haben? Gibt es da noch irgendwelche Untersuchungen, die man durchführen möchte, um diesen Grenzwert des Titers vielleicht noch ein bisschen einzuschränken?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich habe jetzt als Erstes Herrn Gromer und dann noch mal Herrn Miesbach.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Es ist richtig, dass nach Fachinformation hier dieser Titer von 1:678 genannt wird, weil – außer bei diesem einen Patienten mit 3.212, den ich angesprochen hatte – keine Werte oberhalb vorliegen. Deswegen hatten wir auch initial vorgeschlagen, hier eine offizielle Grenze einzuführen. Das CAT hat sich dagegen entschieden mit der Beauftragung, im Nachgang Studien hierzu durchzuführen. Das wird im Rahmen der Phase-IV-Studie so auch erfolgen.

Aber wir haben hier eine andere Situation als bei den anderen Gentherapien; denn bei uns ist ja nachgewiesen, dass dieser Titer auch mit vorhandenen Antikörpern – 95 Prozent der Patienten, die Antikörper hatten, waren eligible für die Therapie oder sind es nach heutigem Stand noch – ja eben nicht bindend ist, also das Nichtvorhandensein von Antikörpern ein Problem per se darstellt. Und wenn der Titer höher sein sollte, dann muss man ihn nicht auf Biegen und Brechen therapieren; denn wenn Sie Kontakt mit dem Virus hatten, dann haben Sie einen Anstieg der Antikörper, die auch irgendwann wieder abfallen. Das heißt, Sie können sich überlegen, nach einem halben oder nach einem Jahr einfach erneut zu gucken, wie der Titer sich entwickelt hat, ob er gefallen ist. Sobald man unterhalb dieser etwa 1:700 liegt, dann kann man therapieren. Es gibt ja durchaus die Option, so lange mit Faktortherapie zu überbrücken.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Gromer, gleich hinterher: Wann ist denn diese Studie fertig?

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Die Phase IV, meinen Sie? Die geht bis 2044. Aber es gibt natürlich Interimsanalysen.

Es geht ja zum einen um die Sicherheit, zum anderen um das Ansprechen. Die Daten des Ansprechens werden natürlich wesentlich früher entstehen. Das heißt, sobald die Patienten im Real Life therapiert werden können – daran arbeiten wir ja, und es gibt jetzt eine ganze Reihe von Patienten, die sich wünschen, die Therapie zu bekommen; wir haben entsprechende Anfragen –, kann man die Daten auch generieren. Vorher geht es nicht.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gut, dann bin ich jetzt bei Herrn Miesbach.

Herr Prof. Dr. Miesbach: Ja, ich möchte mich erst einmal bedanken, dass Sie das Thema angesprochen haben. Das ist wirklich sehr wichtig, insbesondere auch im klinischen Alltag und in der Diskussion mit den Patienten. Wenn ich kurz in 30 Sekunden noch mal die Studienergebnisse referieren darf: Bezogen auf die Anti-AAV-Titer gab es ungefähr 60 Prozent ohne nachweisbare Anti-AAV-Antikörper, 40 Prozent hatten Antikörper gegen AAV. Von diesen 40 Prozent wurden alle behandelt; es war kein Ausschlusskriterium, sondern der Wert ist zuvor bestimmt worden. Und von diesen 40 Prozent hat die überwiegende Mehrzahl –

99 Prozent – gut auf die Studie angesprochen, ohne signifikanten Unterschied zu den Patienten, die keine Anti-AAV-Antikörper hatten.

Daher die Empfehlung, die jetzt auch in der Zulassung wiedergefunden wurde, zu testen, die Höhe des Antikörpers festzustellen. Dann geht es bis zu einer gewissen Höhe, die ist in der Studie 608. Das heißt, der Patient mit einem Antikörpertiter von 678 – das war der höchste Titer – war der Patient, der auch noch gut angesprochen hat. Dann gab es noch einen anderen Patienten mit einem Titer über 3.000, das heißt fünffach höher. Dieser Patient hat leider nicht gut angesprochen. Deswegen finde ich es sehr gut nachzuvollziehen, vorab testen zu wollen.

Noch einmal zu Ihrer Frage, was man macht, wenn der Antikörpertiter 1:500 ist. Man kann relativ sicher sein, dass es bei einem Antikörpertiter bis zu 1:600, 1:700 zu einem ähnlich guten Ansprechen kommt. Alles, was darüber ist, wissen wir nicht. Es kann genauso gutgehen, kann aber auch schiefgehen, und es ist wirklich sehr schwierig, hier eine Empfehlung zu geben. Hier gibt es keine Daten. Allerdings ist das wirklich der Einzelfall. Das heißt, dieser Antikörpertiter von 3.000 trat nur bei einem von 54 Patienten auf. Das heißt, es wird jetzt nicht die große Mehrzahl der Patienten betreffen, aber es ist doch wichtig, vorab schon Überlegungen zu treffen, wie man damit umgeht.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ja, vielen Dank. – Frau Krumbiegel, war das jetzt eine Antwort auf Ihre Frage?

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, das war eine Antwort auf meine Frage. Es ist aber ja schon so, dass es sinnvoll ist und man es auch schon machen müsste, dass man den Titer vor der Gabe der Gentherapie bestimmt. Also, das sehe ich schon so, dass man den Titer bestimmen muss. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Miesbach: Ja, ich würde es auch empfehlen.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Es steht auch gar nicht zur Diskussion. Das ist in der Fachinformation ausdrücklich angefordert, dass der Patient vorab getestet werden muss. Auch die Risikominimierungsmaterialien, die Schulungsmaterialien sagen klipp und klar: Der Patient muss vorab getestet werden. Das Ergebnis muss mit ihm auch entsprechend besprochen werden.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Frau Krumbiegel, haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, vielen Dank. – Eigentlich hätte die Frage vorhin besser gepasst, als wir kurz auf das Nebenwirkungsprofil geschaut haben. Da wurde jetzt erst mal nur die Lebertoxizität angesprochen. Wir hätten gerne noch mal eine kurze Einschätzung, wie es sich mit den malignen Neubildungen verhält. Das war ja auch ein Thema bei der Hämophilie A.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Maligne Neubildungen als unerwünschtes Ereignis, Herr Gromer?

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Also, 365 Tage nach Gabe wurde bei einem Patienten HCC festgestellt. Es wurde bei einem anderen Patienten 350 Tage nach Gabe ein Prostatakarzinom festgestellt und bei einem weiteren Patienten nach 550 Tagen ein Basalzellkarzinom. Alle drei Karzinome wurden untersucht, und bei allen dreien wurde kein Zusammenhang mit der Gabe des Medikaments festgestellt.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Einmal noch dazu Herr Miesbach, oder ist die Frage damit beantwortet worden?

Herr Prof. Dr. Miesbach: Ja, ich finde die Frage auch sehr wichtig; aber sie ist dann damit beantwortet.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Frau Krumbiegel, haben Sie weitere Fragen? – Erst mal nicht – Gut, dann Frau Aenderl.

Frau Dr. Aenderl (DKG): Ich hätte noch mal eine Frage zu der Studie und dem vorgelegten indirekten Vergleich der IPTW-Analyse. Sie haben ja 18 Confounder mit Experten festgelegt, und so, wie wir das sehen, sind dann nur drei Confounder letztendlich eingegangen. Können Sie dazu noch mal Angaben machen, warum Sie die drei aus den 18 ausgewählt haben oder ob wirklich diese drei dann de facto ausgewählt wurden?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Wer macht das? – Frau Loske.

Frau Loske (CSL Behring): Warum letztendlich nur drei Faktoren wirklich in diesen Waiting-Prozess eingeflossen sind, liegt einfach an der Verfügbarkeit der Daten. Das kann ich nicht anders beantworten. Wir haben uns natürlich bemüht, die Confounder für den indirekten Vergleich möglichst umfänglich zu identifizieren, sind aber für den eigentlichen Analyseprozess letztendlich darauf angewiesen, für welche dieser Confounder tatsächlich Daten berichtet werden, sodass man dafür adjustieren kann.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Sehr klare Antwort. – Frau Aenderl?

Frau Dr. Aenderl (DKG): Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Dann habe ich Frau Griesheimer.

Frau Dr. Griesheimer (DHG): Ich habe noch mal eine Frage zur Wirkdauer. Als Patientin würde ich mich zum einen fragen: Ist die Therapie für mich? Schlägt sie bei mir an? Herr Professor Eichler hat es vorhin schon gesagt: Das ist erst mal die Grundfrage.

Die zweite Frage ist: Wie lange hält die Therapie an? Das beeinflusst die Entscheidung natürlich sehr stark: ob die Genterapie für mich ein Jahr wirkt, drei Jahre, fünf Jahre, zehn Jahre oder noch darüber hinaus.

Jetzt haben wir ja eben gehört, dass demnächst Daten über die Wirkdauer von zehn Jahren publiziert werden; vorhin standen auch schon 25 Jahre im Raum. Nun kann niemand in die Zukunft schauen, und wir haben natürlich einfach noch keine Langzeitdaten über 25 Jahre. Aber es gibt die Prognosen, und da wäre meine Frage: Wie sind diese Prognosen zu bewerten, wie kann man diese Prognosen einschätzen?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Die Frage übernimmt Herr Oldenburg; Sie haben sich so spontan gemeldet.

Herr Prof. Dr. Oldenburg: Ja, bei der Hämophilie A sehen wir ja einen Abfall über die Zeit. Aus dem Abfall kann man eine Dauer der Genterapie berechnen, bis sie dann unter gewisse Faktorenspiegel fällt. Dieser Abfall wird bei der Hämophilie B nicht gesehen, sodass die sicheren Daten aus den tatsächlichen Beobachtungsstudien dauernd kommen, auch aus den Daten, die Herr Miesbach vorhin angesprochen hat, die jetzt bald publiziert werden. Das lässt aber auch offen, über längere Wirksamkeitsdauern zu spekulieren, weil man keinen kontinuierlichen Abfall erkennen kann, soweit mir das bekannt ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Frau Griesheimer, möchten Sie ergänzend noch etwas fragen, oder reicht Ihnen das? – Herr Gromer hat sich noch dazu gemeldet. Vielleicht warten wir seine Antwort erst ab.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Ja, ich wollte nur noch etwas quantifizieren bei der Frage, was ich als Patient erwarten kann – Prof. Eichler hat das schon angesprochen –: Nach 24 Monaten haben von den Patienten, die angesprochen haben, 75 Prozent, also drei Viertel, einen Faktorspiegel von über 25 Prozent gehabt. 25 Prozent lagen auch über 45 Prozent. Das heißt also, die große Mehrheit der Patienten liegt im Bereich einer milden Hämophilie oder sogar im Normalbereich, was dann auch vor entsprechenden Langzeitkomplikationen schützt.

Und wie schon angesprochen: Es gibt eben, basierend auf den Daten, die wir bisher haben, Modellierungen sowohl von uns, publiziert von Shah et al. aus über 25 Jahren, wo wir davon ausgehen, dass die Mehrheit der Patienten weiterhin keine Prophylaxe brauchen wird.

Unabhängig davon gibt es, wie gesagt, eben auch die Daten aus den USA vom ICER, die ja zu ähnlichen Ergebnissen von 23 Jahren Base Case kommen.

Frau Dr. Griesheimer (DHG): Ja, gut. Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? Es haben sich jetzt noch einmal Herr Schepperle gemeldet und dann Herr Wörmann.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Ja, mich würde noch interessieren, wie sich die Therapie auf die Lebensqualität auswirkt, auf die, sage ich jetzt mal, psychosoziale Gesundheit innerhalb der Familien. Wenn ich mich alle zwei Tage intravenös spritzen muss, wie könnte sich das nach Einschätzung von Prof. Miesbach auf die psychosoziale Lebensqualität auswirken?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Das ist ein bisschen eine Suggestivfrage, aber bitte.

Herr Schepperle (Interessengemeinschaft Hämophiler): Es ist nicht als Suggestivfrage gemeint. Aus eigener familiärer Erfahrung weiß ich einfach, dass es da Unterschiede gibt. Es würde mich interessieren, ob es sich, wenn überhaupt nicht mehr i.v. punktiert werden muss, auf die Lebensqualität auswirkt, zum Beispiel in psychosozialer Weise, in Bezug auf die Angehörigen und Co. Mich würde interessieren, wie die Kliniker das einschätzen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gibt es dazu Daten? Wer mag sich dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Vielleicht starte ich mal. – Ich halte das auch für eine extrem wichtige Frage. In der Tat erleben wir im persönlichen Umgang mit unseren Patienten, dass sie eine ganz andere Lebensqualität haben und sich nicht mehr als Hämophile fühlen. Das prägt natürlich die Interaktion mit den Familien. Wir haben eigene Untersuchungen gemacht – standardisierte Telefoninterviews mit Patienten nach Genthherapie der Hämophilie B –, in denen die Patienten zugegeben haben, dass sie sich ganz anderen sportlichen Betätigungen wie auch sozialen Interaktionen gewidmet haben. Das ist alles zuvor nicht vorstellbar gewesen. Das war für uns sehr beeindruckend.

Leider ist es aber so, dass wir noch nicht die Instrumente haben, um das wirklich schwarz auf weiß feststellen zu können. Es werden zwar Untersuchungen zur Lebensqualität gemacht; mittlerweile sind sogar Fragebögen und Instrumentarien entwickelt worden, um den Unterschied der Lebensqualität nach Genthherapie festzustellen. Das hat allerdings noch nicht in diese Studie Eingang gefunden. Der Bedarf ist nur erkannt worden und wird in den nächsten Studien dann auch durchgeführt.

Aber ich halte die Frage nach der Lebensqualität für extrem entscheidend. Man muss sich ja nur vorstellen: Die Faktorspiegel sind fast normalisiert. Was macht es mit jemandem, der seit Anbeginn Angst vor Blutungen hat oder davor, zu verbluten? Das hat einen immensen Einfluss auf das Leben wie auch auf die Interaktionen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Herr Eichler.

Herr Prof. Dr. Eichler: Ich wollte mich jetzt nicht vor Herrn Wörmann drängen, aber zum Thema Lebensqualität: Wir wissen aus Studien zu den halbwertzeitverlängerten Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparaten, wo ja die Substitutionsintervalle reduziert werden konnten, dass die Umstellung auf solche halbwertzeitverlängerten Produkte für die Lebensqualität des Patienten eine sehr große, eine signifikante Auswirkung hat. Also, es hat sich verbessert. Ich selbst als Behandler war anfangs skeptisch, ob es tatsächlich einen Unterschied macht, statt dreimal nur zweimal die Woche zu spritzen. Aber es macht einen Unterschied.

Jetzt geht es ja darum, zu substituieren oder nicht mehr zu substituieren. Also, wir können davon ausgehen, dass die Lebensqualität der Patienten mit einer Hämophilie B, die die Genthherapie erfolgreich absolvieren, allein aufgrund des Wegfalls der i.v.-Substitution massiv ansteigen wird.

Das ist nämlich auch etwas, was man immer im Hinterkopf behalten muss: Wir als Nicht-Hämophile, die nicht substituieren müssen, sagen: Na ja, die sind doch ihr Leben lang schon gewohnt, i.v. zu substituieren, das ist doch Teil ihres Lebens geworden. Ist es wirklich so entscheidend, darauf verzichten zu können? Ich sage, aus meiner Erfahrung mit den Patienten heraus: Ja, sich einmal weniger substituieren zu müssen, ist ein Gewinn. Aber gar nicht mehr substituieren zu müssen, ist ein massiver Lebensqualitätsgewinn für die Patienten.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Wörmann, und dann habe ich Frau Loske.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe ein anderes Thema, wenn das okay ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gerne.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt einen deutlichen Dissens, den wir formuliert hatten, gegenüber der Vorgabe. Das betrifft die Kombinationstherapie. Das ist hier nicht thematisiert worden. Jetzt weiß ich nicht, ob das noch ein Dissens ist: Das, was uns verwirrt hatte, war in der Methodik, dass als Kombinationstherapie Faktor-IX-Präparate aufgeführt wurden und nach unserem Verständnis die Gentherapie eigentlich nicht mit Faktor IX kombiniert wird. Es ist halt die Idee, dass es substituiert wird und gar nicht mehr notwendig ist. Ist das kein Dissens mehr, oder liegen wir völlig falsch?

Für uns ist es relativ wichtig, weil wir die Kommentierung zur Kombinationstherapie nach den letzten Gesetzesveränderungen jetzt mitaufgenommen haben. Aber ich weiß nicht, ob Sie es hier thematisieren wollen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ja, das habe ich jetzt gar nicht als großen Diskussionspunkt vorgesehen. Sie sagen gerade: Die Gentherapie und die Faktor-IX-Präparate sind keine Kombinationstherapie. Es passiert eigentlich so gut wie nicht, dass wenn eine Gentherapie gegeben worden ist, dann noch Faktor-IX-Präparate hinzukommen. Ist das korrekt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist der Kommentar der Fachgesellschaften, weil die Grundidee der Gentherapie ja ist, dass es nicht mehr notwendig ist.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Aber was passiert, wenn es dennoch vorkommt? – Herr Gromer.

Herr Dr. Gromer (CSL Behring): Das ist genau der Punkt, wie das hier zu verstehen ist. Das Ziel ist primär die Prophylaxefreiheit; das haben 96 Prozent der Patienten erreicht. Die Frage ist nur: Was passiert in den Fällen, wo Patienten durch ein Trauma, durch eine Operation doch noch mal was On-Demand brauchen? Wie wird das dann interpretiert, und wie wird die Überlappungsphase interpretiert, wenn die Patienten nicht gerade Gentherapie bekommen haben? Wir wissen, dass die Patienten der Studie nach drei Wochen prophylaxefrei waren. Aber in der Phase vorher oder in Einzelfällen kann es eben sein, dass da auch noch Faktorpräparate benötigt werden. Wie das zu interpretieren ist, dafür habe ich auch noch kein Verständnis.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Okay, das werden wir sehen. – Herr Wörmann, haben Sie noch eine Frage dazu?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unser Verständnis vom GKV-FinStG war, dass es keine Kombinationstherapie gibt, sondern dass es Ausnahmen, sozusagen Interventionen wären, aber dass es nicht die Regel ist. Ist das eine völlige Fehlinterpretation?

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich glaube, ich halte mich zurück, das hier zu beantworten, weil wir ja jetzt noch in der Diskussion sind.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Okay.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gibt es sonst noch etwas zu dem Thema Kombination? Wir haben es verstanden, dass Sie davon ausgehen, dass es eigentlich nicht kombiniert werden sollte, weil es offenbar tatsächlich komplette Transfusionsfreiheit gibt. – Frau Loske, Sie hatten sich noch gemeldet, zu dem vorherigen Thema wahrscheinlich.

Frau Loske (CSL Behring): Ich wollte ergänzend noch etwas zur Lebensqualität sagen: Das ist genau der Aspekt, für den wir auch unter Anlegung der Responderschwellen gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG in der Studie tatsächlich einen Unterschied gesehen haben, nämlich beim Aspekt der Behandlung. Dahinter verbergen sich zum Beispiel Fragen, inwiefern die Patienten die Abhängigkeit vom Faktorkonzentrat oder eben die Häufigkeit der Injektionen, Komplikationen etc. als belastend empfunden haben. Und das ist eben die Domäne, in der sich der Unterschied tatsächlich auch hier bei uns schon in der Studie gezeigt hat.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Okay, nämlich durch die Messinstrumente, die Sie gerade am Anfang schon beschrieben hatten.

Frau Loske (CSL Behring): Genau.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Ich habe jetzt trotzdem noch mal eine Frage in Richtung der pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es tatsächlich einmal um die Kosten. Sie hatten im Dossier eine jährliche Kostenberechnung angegeben. Üblicherweise werden bei uns auch in den Gentherapien einmal die tatsächlichen Kosten angegeben. Welche tatsächlichen Kosten entstehen der gesetzlichen Krankenversicherung?

Und ich frage Sie jetzt einfach noch einmal: Können Sie uns etwas dazu sagen, was dieses Präparat kostet? Das ist nämlich derzeit sehr schwierig abzuschätzen; denn eine jährliche Kostenangabe hilft natürlich nur, wenn man weiß, wie viele Jahre man das bezahlt.

Herr Neudörfer (CSL Behring): Die Frage nehme ich, Frau Dr. Behring. – Wir haben ja einen anderen Weg beschritten als andere Unternehmen, indem wir keinen Preis gelistet hatten. Das heißt natürlich nicht, dass es keine Kosten gibt. Wir haben dem G-BA, aber auch den Stakeholdern im Gesundheitssystem klar kommuniziert, was die Jahrestherapiekosten des ersten Jahres sein werden, und wir haben auch gesagt, dass dieser Weg beinhaltet, dass die GKV nicht mehr zahlt, als sie für die Prophylaxe mit den bisherigen Produkten bezahlen soll.

Das Zweite, die Langfristigkeit, ist eine Frage der Verhandlung, Frau Dr. Behring. Das ist etwas, was ich leider hier nicht beantworten kann. Das wird geeint werden mit dem GKV-SV, und dann wird es auch einen Betrag in der LAUER-Steuer geben.

Insofern: Für das erste Jahr, also bis zur Einigung – das wird auch hoffentlich in diesem Jahr passieren –, ist Kostenklarheit für die GKV. Alles andere ergibt die §-130b-Verhandlung.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Gut. Trotzdem noch mal vielen Dank auch für diese Antwort. – Gibt es noch dringende Fragen, die wir hier in der mündlichen Anhörung klären sollten und die für die Bewertung wichtig sind? Ich schaue noch mal in Richtung Bänke. – Da sehe ich jetzt erst mal nichts weiter, was hier noch auf dem Herzen liegt. – Dann, Herr Neudörfer, würden Sie noch einmal kurz zusammenfassen, was wir diskutiert haben? Dann würden wir nämlich die Anhörung beenden.

Herr Neudörfer (CSL Behring): Das mache ich gerne. Vielen Dank für die Gelegenheit, noch ein paar abschließende Worte zu sagen. Vielen Dank auch an die versammelten Damen und Herren für eine lebhaftige Diskussion. – Ein paar aktuelle Punkte aus der Diskussion. Wir haben von den Klinikern unter anderem gehört, dass die Gentherapie für die Hämophilie B wesentliche Vorteile für Patienten bietet und von diesen auch als eine attraktive Option gesehen wird. Diese liegen unter anderem in der kontinuierlichen Expression des Faktor-IX-Spiegels im Blut. Auch wurde gesagt, dass die Expressionszeiten sehr langfristig sein können; 10 bis 15 Jahre wurden genannt, möglicherweise auch länger. Ebenso wurde die besondere

Bedeutung dieser Gentherapie für die Verbesserung der Lebensqualität herausgestellt. Sich nicht mehr substituieren zu müssen, stellt einen wesentlichen Lebensqualitätsgewinn dar.

Ich möchte noch einmal eine Bitte an den G-BA richten, das gewählte Studiendesign in der HOPE-B-Studie, den sogenannten intraindividuellen Vergleich, nicht als einfaches einarmiges Studiendesign zu werten, sondern für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Hemgenix zu verwenden, da die Hämophilie B ideale Bedingungen für diese Form dieses Vergleichs liefert, da jeder Patient ja seine eigene Kontrolle ohne die Notwendigkeit eines komplexen Matchings ist. Auch ist in der HOPE-B-Studie die Erhebung der Vorher-Nachher-Daten einheitlich, prospektiv und in standardisierter Form innerhalb der Studie vorgenommen worden.

Abschließend möchte ich noch mal sagen, dass die Ergebnisse der 36-Monats-Daten die Ergebnisse der 24-Monats-Daten bestätigen und sehr robuste Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den bisherigen Datenschnitten gezeigt hatten und dass Hemgenix mit rund zwei Drittel Senkung der analysierten Blutungsrate im Vergleich zur Lead-In-Phase statistisch signifikant und klinisch relevant Ergebnisse zeigte. Die Faktor-IX-Aktivität erhöhte sich leicht von 37 auf 39 Prozent; es wurde ja hier auch noch mal in der Diskussion erwähnt, dass das ein relevanter Wert ist. Auch den für Patienten, aber auch für Kostenträger relevante Bereich des reduzierten Faktorverbrauchs – das waren 96 Prozent – möchte ich hier noch mal hervorheben.

Abschließend sind wir davon überzeugt, dass der Zusatznutzen von Hemgenix gegenüber den bisherigen Behandlungsoptionen mindestens beträchtlich, wenn nicht sogar erheblich ist. – In diesem Zusammenhang herzlichen Dank und auf Wiedersehen.

Frau Dr. Behring (Amt. Vorsitzende): Wir danken auch. – Ich wünsche allen Beteiligten noch einen schönen Nachmittag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr