

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
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	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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 Dezaparvovec (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 Dezaparvovec 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 pharmazeutische 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.

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 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 nicht eingeschlossen. Die Gabe von Etranacogen Dezaparvovec 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

Haemophila-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 Dezaparvovec 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 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.

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 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 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.

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 Dezaparvovec.

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 Hämophilieregisters (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 Etranancogen 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etranacogen Dezaparvovec	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 Dezaparvovec	2 ml/kg KG (= 2 x 10 ¹³ gc/kg KG)	170 ml (= 170 x 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 Dezaparvovec 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 Dezaparvovec 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 Dezaparvovec für die Patientinnen und Patienten in der

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

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 Dezaparvovec 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 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.

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