

Amendment



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

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

Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec

Dossierbewertung vom 1. August 2023

Datum des Amendments: 28. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Liste der verwendeten Quellen	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Morbidität	6
3.1.1 Blutungsereignisse	6
3.1.2 Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	7
3.2 Lebensqualität	8
Referenzen	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Annualisierte Blutungsraten nach Blutungsart; Studie HOPE-B	6
Tabelle 2:	Anteil der Personen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der EQ-5D-VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite; Studie HOPE-B	7
Tabelle 3:	Anteil der Personen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Hem-A-QoL um 15 % der Skalenspannweite; Studie HOPE-B	8

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Annualisierte Blutungsrate
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des Fragebogens EuroQol-5 Dimensions
EtranaDez	Etranacogen Dezaparvovec
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Erwachsene mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 28. April 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie HOPE-B für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Studie bei Erwachsenen mit schwerer bis mittelschwerer Hämophilie B.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. September 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der schriftlichen Stellungnahme reichte der pU Daten zur annualisierten Blutungsrate zu ausgewählten Blutungsereignissen für den Zeitraum 0–24 Monate sowie Responderanalysen zur EQ-5D-VAS und dem Hem-A-QoL ein.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Ergebnisse.

2 Liste der verwendeten Quellen

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

- Dossier zu Etranacogen Dezaparvovec [1]
- Nutzenbewertung [4]
- Schriftliche Stellungnahme des pU, inklusive nachgereichter Analysen [2,3]

3 Ergebnisse

3.1 Morbidität

3.1.1 Blutungsereignisse

Blutungsereignisse nach Blutungsart

In Tabelle 1 sind die annualisierten Blutungsraten (ABR) innerhalb des Full Analysis Sets (FAS) für alle traumatischen, Spontan- und Gelenkblutungen für den Zeitraum 0–24 Monate dargestellt. Entsprechende Angaben zu den behandelten traumatischen, Spontan- und Gelenkblutungen konnten in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden.

Tabelle 1: Annualisierte Blutungsraten nach Blutungsart; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B¹⁾ ABR nach Blutungsart	EtranaDez Monat 0–24 N = 54²⁾
Personenzeit in Jahren (unter Ausschluss der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode ³⁾)	97,71
Spontanblutungen	
<i>Alle Spontanblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	15 (27,8) 31
ABR [95%-KI] ⁴⁾	0,51 [0,23, 1,12]
<i>Behandelte Spontanblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	k. A. 22
ABR [95%-KI] ⁴⁾	k. A.
Traumatische Blutungen	
<i>Alle traumatischen Blutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	24 (44,4) 58
ABR [95%-KI] ⁴⁾	0,60 [0,34; 1,06]
<i>Behandelte traumatische Blutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	k. A. 24
ABR [95%-KI] ⁴⁾	k. A.
Gelenkblutungen	
<i>Alle Gelenkblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	18 (33,3) 38
ABR [95%-KI] ⁴⁾	0,52 [0,27; 1,01]
<i>Behandelte Gelenkblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	k. A. 30
ABR [95%-KI] ⁴⁾	k. A.

- ¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt.
²⁾ Full Analysis Set.
³⁾ Kontaminierter Zeitraum war definiert als Personenzeit von 5 Halbwertzeiten nach Gebrauch eines exogenen FIX während der Nachbeobachtungsperiode. Die während des kontaminierten Zeitraums aufgetretenen Blutungsereignisse wurden in der Analyse berücksichtigt, nicht jedoch die Personenzeit des kontaminierten Zeitraums.
⁴⁾ Negativ-binomiales Regressionsmodell für Messwertwiederholungen basierend auf einer generalisierten Schätzgleichung.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; EtranaDez: Etranacogen Dezaparvovec; FIX: Gerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.

3.1.2 Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Responderanalysen zum Anteil der Personen mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung auf der EQ-5D-VAS um 15 % der Skalenspannweite

Der Anteil an Personen mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um 15 Punkte oder mehr auf der EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des Fragebogens EuroQol-5 Dimensions) ist in Tabelle 2 dargestellt. Unsicherheiten bei der Interpretation ergeben sich aus dem Anteil fehlender Werte, der in der Analyse nicht berücksichtigt wurde.

Tabelle 2: Anteil der Personen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der EQ-5D-VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B¹⁾ Verbesserung bzw. Verschlechterung auf der EQ-5D-VAS um 15 % der Skalenspannweite	EtranaDez Monat 0–24 N = 54²⁾
Anteil der Personen in der Auswertung	50
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	5 (10,0)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	1 (2,0)

- ¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt.
²⁾ Full Analysis Set.
³⁾ Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. D. h. 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.

Abkürzung: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens EuroQol-5 Dimensions; EtranaDez: Etranacogen Dezaparvovec.

Basierend auf den unkontrollierten Daten lassen sich keine Schlussfolgerungen bezüglich der Effekte von EtranaDez auf die Morbidität ableiten.

3.2 Lebensqualität

Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung im Hem-A-QoL um 15 % der Skalenspannweite

Der Anteil an Personen mit einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite oder mehr im Hem-A-QoL (Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults) ist in Tabelle 3 dargestellt. Unsicherheiten bei der Interpretation ergeben sich aus dem zum Teil hohen Anteil fehlender Werte, der in der Analyse nicht berücksichtigt wurde.

Tabelle 3: Anteil der Personen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung im Hem-A-QoL um 15 % der Skalenspannweite; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B¹⁾ Verbesserung bzw. Verschlechterung im Hem-A-QoL um 15 % der Skalenspannweite	EtranaDez Monat 0–24 N = 54²⁾
Gesamtscore	
Anteil der Personen in der Auswertung	45
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	7 (15,6)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	1 (2,2)
Physische Gesundheit	
Anteil der Personen in der Auswertung	48
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	13 (27,1)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	10 (20,8)
Gefühle	
Anteil der Personen in der Auswertung	48
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	13 (27,1)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	1 (2,1)
Selbstbild des Patienten	
Anteil der Personen in der Auswertung	48
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	15 (31,3)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	10 (20,8)
Sport und Freizeit	
Anteil der Personen in der Auswertung	48
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	16 (33,3)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	9 (18,8)

Studie HOPE-B¹⁾ Verbesserung bzw. Verschlechterung im Hem-A-QoL um 15 % der Skalenspannweite	EtranaDez Monat 0–24 N = 54²⁾
Arbeit und Schule	
Anteil der Personen in der Auswertung	42
<i>Verbesserung zu Monat 12⁴⁾ im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	8 (19,1)
<i>Verschlechterung zu Monat 12⁴⁾ im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	2 (4,8)
Umgang mit der Hämophilie	
Anteil der Personen in der Auswertung	48
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	11 (22,9)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	17 (35,4)
Einfluss der Behandlung	
Anteil der Personen in der Auswertung	47
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	22 (46,8)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	7 (14,9)
Gedanken über die Zukunft	
Anteil der Personen in der Auswertung	48
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	13 (27,1)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	3 (6,3)
Familienplanung	
Anteil der Personen in der Auswertung	– ⁵⁾
Partnerschaft und Sexualität	
Anteil der Personen in der Auswertung	47
<i>Verbesserung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	8 (17,0)
<i>Verschlechterung zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline³⁾</i> Anteil der Patienten, n (%)	5 (10,6)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt.

²⁾ Full Analysis Set.

³⁾ Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. D. h. 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.

⁴⁾ Der Anteil der Patienten in der Auswertung zu Monat 24 bezogen auf das Full Analysis Set lag < 70 %. Die Ergebnisse zu Monat 24 werden daher nicht dargestellt.

⁵⁾ Der Anteil der Patienten in der Auswertung bezogen auf das Full Analysis Set lag zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.

Abkürzung: EtranaDez: Etranacogen Dezaparvovec; Hem-A-QoL: Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults.

Aufgrund des unkontrollierten Designs lassen sich keine Aussagen hinsichtlich der Effekte von EtranaDez auf die Lebensqualität ableiten.

Referenzen

1. **CSL Behring.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix), 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; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 28.04.2023. [Zugriff: 25.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/953/>.
2. **CSL Behring.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix) [unveröffentlicht]. 22.08.2023.
3. **CSL Behring.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix); Full Analysis Set, Nachreichung [unveröffentlicht]. 22.08.2023.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 25.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6628/2023-05-01_Nutzenbewertung-G-BA_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937.pdf.