

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 Dezaparovec

Beschluss vom: 19. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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 Dezaparovec 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 Dezaparovec:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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 bzw. 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 <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>

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

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 Ereignissen (%)
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)

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)	<i>Verbesserung: 11 (22,9) Verschlechterung: 17 (35,4)</i>
- Einfluss der Behandlung	24,1 (14,6)	47	- 10,5 (19,5)	<i>Verbesserung: 22 (46,8) Verschlechterung: 7 (14,9)</i>
- Gedanken über die Zukunft	31,0 (23,8)	48	- 8,7 (18,3)	<i>Verbesserung: 13 (27,1) Verschlechterung: 3 (6,3)</i>

- 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)
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)
<p>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 Genterapie, 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 Genterapie 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. 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.</p>		
<p>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</p>		

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