

# Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B)

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The top portion of the bar is a solid dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-10

Version: 1.0

Stand: 26.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1602

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

02.05.2023

## **Interne Projektnummer**

G23-10

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

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

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

- Kathrin Wohlföhner
- Reza Fathollah-Nejad
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

### **Schlagwörter**

Etranacogen Dezaparovec, Hämophilie B, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Etranacogene Dezaparovec, Hemophilia B, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem         Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	6
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten .....	7
3.1.2.4 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung .....	8
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....</b>	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	8
3.2.2 Verbrauch .....	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	10
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	11
3.2.7 Versorgungsanteile.....	12
<b>4 Literatur .....</b>	<b>13</b>
<b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>15</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr.....	11

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
DHR	Deutsches Hämophileregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IE	Internationale Einheit
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
WFH	World Federation of Hemophilia

## 1 Hintergrund

### 1.1 Anwendungsgebiet

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

### 1.2 Verlauf des Projekts

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

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

- zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

---

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

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

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

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

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



## **2 Nutzenbewertung 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.

### 3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

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

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach ist Etranacogen Dezaparvovec indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

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

###### 3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis <sup>a</sup> (Patientenzahl)
1	Patienten mit schwerer (Untergrenze) bzw. moderater oder schwerer (Obergrenze) Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2020		420–588
2	Patienten ab 18 Jahren	73,72	310–434
3	Patienten ohne anamnestische Faktor-IX-Inhibitoren	89,8 <sup>b, c</sup>	279–434
4	Patienten mit belegter Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec	95	266–413
5	Patienten in der GKV	86,8	231–358

a. jeweils auf eine ganze Zahl aufgerundet – mit Ausnahme der Obergrenze zu Schritt 5, die auf eine ganze Zahl abgerundet ist  
b. eigene Berechnung auf Basis eines vom pU angegebenen Anteilswerts von 10,2 % für anamnestische Faktor-IX-Inhibitoren  
c. ausschließlich auf die Untergrenze angewendet  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

##### Schritt 1: Patienten mit schwerer (Untergrenze) bzw. moderater oder schwerer (Obergrenze) Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2020

Der pU verwendet als Ausgangsbasis seiner Berechnung Angaben aus dem Jahresbericht 2020 des Deutschen Hämophilieregisters (DHR). Dem Bericht zufolge wurden für das Jahr 2020 Daten von 13 912 Personen gemeldet [3].

Für die Untergrenze zieht der pU zunächst die Summe der Einzel- und Sammelmeldungen der Patienten mit schwerer Hämophilie B (n = 420) heran. Für die Obergrenze bildet er zunächst die Summe der Einzel- und Sammelmeldungen der Patienten mit moderater bzw. schwerer Hämophilie B (n = 588).

### **Schritt 2: Patienten ab 18 Jahren**

Für den Anteil der Erwachsenen zieht der pU erneut den Jahresbericht des DHR aus dem Jahr 2020 [3] heran und berechnet basierend auf der Anzahl der Erwachsenen sowie Kinder und Jugendlichen mit Hämophilie B einen Anteilswert von 73,72 %. Diesen überträgt er auf die zuvor ermittelte Spanne (420 bis 588 Patienten) und ermittelt so 310 bis 434 erwachsene Patienten mit schwerer (Untergrenze) bzw. moderater oder schwerer (Obergrenze) Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2020.

### **Schritt 3: Patienten ohne anamnestische Faktor-IX-Inhibitoren**

Zur Bestimmung des Anteilswertes der Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Anamnese verweist der pU auf eine Publikation von Male et al. (2021) [4]. Darin wurde u. a. das Auftreten von Faktor-IX-Inhibitoren bei 154 pädiatrischen Patienten mit schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität < 0,01 Internationale Einheiten [IE]/ml; entsprechend < 1 % des Normalwertes) beschrieben, die nach Januar 2000 geboren wurden, bei Studieneinschluss noch nicht mit Faktor-IX-Konzentraten behandelt worden waren und denen dann an bis zu 500 Expositionstagen jeweils 1 Infusion oder mehrere Infusionen von Faktor IX gegeben wurde bzw. wurden. Die Patienten wurden bis zum 01.01.2018 beobachtet. Für 43 % der Patienten lagen Daten nach 500 Expositionstagen vor. Zu diesem Zeitpunkt lag die kumulative Inzidenz von Faktor-IX-Inhibitoren bei 10,2 % und für das Fehlen von Faktor-IX-Inhibitoren entsprechend bei 89,8 % (eigene Berechnung).

Da laut pU nur Patienten mit schwerer Hämophilie B in relevantem Maße Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte aufweisen, wendet der pU den Anteilswert von 89,8 % ausschließlich auf die Untergrenze aus Schritt 2 (Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie B) an. Somit berechnet der pU eine Anzahl von 279 bis 434 Patienten ohne anamnestische Faktor-IX-Inhibitoren.

### **Schritt 4: Patienten mit belegter Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec**

Der pU gibt an, dass die Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec nur bei bestimmten Patienten belegt ist. Hierfür verweist der pU auf Ergebnisse zur Zulassungsstudie HOPE-B [5,6]. In dieser offenen, 1-armigen Phase-3-Studie wurden 54 erwachsene Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität  $\leq$  2 % des Normalwertes) und einer Vorbehandlung mit einer Faktor-IX-Prophylaxe eingeschlossen. Davon konnten 52 Patienten die Behandlung mit prophylaktischen Faktor-IX-Infusionen absetzen [5,6].

Der pU veranschlagt vor diesem Hintergrund einen Anteilswert von 95 % für Patienten mit belegter Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec, überträgt diesen auf die Patientenzahl aus Schritt 3 und ermittelt so eine Anzahl von 266 bis 413 Patienten mit belegter Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec.

### **Schritt 5: Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 86,8 % ermittelt der pU eine Anzahl von 231 bis 358 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

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

#### **Zu Schritt 1: Patienten mit schwerer (Untergrenze) bzw. moderater oder schwerer (Obergrenze) Hämophilie B in Deutschland im Jahr 2020**

Der pU berücksichtigt für die Untergrenze ausschließlich Patienten mit schwerer Hämophilie B, da aus seiner Sicht Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B eine Teilmenge derjenigen mit moderater Hämophilie B sind und ihm für diese Teilmenge keine Patientenzahlen vorliegen. Zur Klärung, ob die Sicht des pU sachgerecht ist, wurde für die vorliegende Bewertung am 23.05.2023 eine Anfrage an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gesendet. Am 08.06.2023 teilte das PEI mit, dass das Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec Patienten mit Hämophilie B und einer Faktor-IX-Aktivität bis  $\leq 5$  % 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 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.

#### **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 Exposition ein höherer Anteilswert mit Faktor-IX-Inhibitoren und entsprechend ein niedrigerer Anteilswert ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte anzunehmen.

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.

#### **Zu Schritt 4: Patienten mit belegter Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec**

Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 95 % für Patienten mit belegter Wirksamkeit steht ihm zufolge mit einem Anti-Adeno-assoziierten-Virus-Serotyp-5(AAV5)-Antikörpertiter von unter etwa 1:700 in Verbindung. Die entsprechend vom pU vorgenommene Einschränkung ergibt sich nicht aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet laut Fachinformation [2]. Im European Public Assessment Report (EPAR) wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass eine ursprünglich vom pU vorgeschlagene Beschränkung zum Anti-AAV5-Antikörpertiter aus dem Anwendungsgebiet entfernt wurde, u. a. da in die pivotale Studie Patienten unabhängig von ihrem Anti-AAV5-Antikörpertiter eingeschlossen wurden [8]. Dementsprechend sollte der Schritt 4 entfallen.

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

Ausgehend von der ermittelten Patientenzahl in Schritt 4 berechnet der pU anhand der Angaben des statistischen Bundesamtes zur Anzahl der männlichen erwachsenen Bevölkerung im Jahr 2020 [9] die Prävalenzrate der erwachsenen Patienten mit schwerer (Untergrenze) bzw. moderater oder schwerer (Obergrenze) Hämophilie B ohne anamnestische Faktor-IX-Inhibitoren und mit einem Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:678 (0,78 bis 1,22 je 100 000 Männer). Unter Annahme einer konstanten Prävalenzrate ermittelt der pU basierend auf den entsprechenden prognostizierten Anzahlen der männlichen Erwachsenen gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2L2W1 – moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) [10] für das Jahr 2027 eine im Vergleich zum Jahr 2023 nahezu unveränderte Patientenzahl vor Veranschlagung eines GKV-Anteils (265 bis 414 Patienten).

Für die Inzidenz ist laut pU mit Ausnahme der allgemeinen Entwicklung der Lebendgeburten ebenfalls mit keiner wesentlichen Änderung über die nächsten 5 Jahre zu rechnen. Auf Grundlage der in der Studie von Iorio et al. (2019) [11] berichteten gepoolten Geburtenprävalenzraten (Hämophilie B aller Schweregrade: 4,7 bis 5,0 pro 100 000 männliche Lebendgeburten; schwere Hämophilie B: 0,7 bis 2,3 pro 100 000 männliche Lebendgeburten) und der Anzahlen der männlichen Personen unter 1 Jahr gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2L2W1) [10] berechnet der pU für das Jahr 2027 eine Anzahl von 19 bis 20 neu erkrankte Patienten mit Hämophilie B aller Schweregrade sowie 3 bis 9 neu erkrankte Patienten mit schwerer Hämophilie B.

### 3.1.2.4 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Etranacogen Dezaparvovec	erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	231–358	Insgesamt ist die vom pU angegebene Untergrenze der Anzahl der Patienten tendenziell unterschätzt, und die Obergrenze ist überschätzt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers sowie in einer nachträglich vom pU zusätzlich vorgelegten Konkretisierung zu den Kosten.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

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

### 3.2.2 Verbrauch

Etranacogen Dezaparvovec wird gewichtsabhängig mit einer empfohlenen Dosis von  $2 \times 10^{13}$  Genomkopien pro kg Körpergewicht, entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht, verabreicht [2].

Der pU gibt korrekt an, dass aufgrund der 1-maligen Gabe des Wirkstoffs der Jahresverbrauch pro Patient identisch zum Verbrauch pro Gabe pro Patient ist. Der pU liefert keine Angaben zum Jahresverbrauch in Durchstechflaschen auf Basis eines bestimmten Körpergewichts. Dies ist jedoch für die Kostenberechnung nicht relevant, da die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Packung dem Dosierungsbedarf für den betreffenden Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten, entspricht [2].

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU hat zunächst in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.3) mit Stand 28.04.2023 keine quantitativen Kostenangaben geliefert. Am 11.05.2023 hat der pU eine Konkretisierung zu den Kosten [12] übermittelt, auf die sich die folgenden Angaben beziehen.

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Bei Abfrage von Etranacogen Dezaparvovec zum 01.05.2023, der erstmaligen Listung, liegen keine Preisangaben in der Lauer-Taxe vor. Der pU gibt an, dass Etranacogen Dezaparvovec als Klinikpackung nur an

Krankenhaus- bzw. krankenhausversorgende Apotheken abgegeben wird und somit nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegt. Vor diesem Hintergrund wird kein (1-Mal-)Preis ausgewiesen, da dies nicht im Einklang stünde mit dem vom pU vorgeschlagenen, neuen Erstattungsmodell für Arzneimittel für neuartige Therapien, die eine bestehende Dauertherapie ersetzen.

Stattdessen beschreibt der pU ein adaptives, jährliches, leistungsbezogenes Zahlungsmodell. Demnach sollen jährliche Zahlungen bei fortwährendem Therapieerfolg geleistet werden, die sich an die Preisentwicklung der bisherigen Therapien anpassen. Bei Therapieversagen oder beim Erreichen eines zu vereinbarenden maximalen Zahlungszeitraums würden keine weiteren Zahlungen durch die Kostenträger an den pU erfolgen. Die Höhe der Jahrestherapiekosten für Etranacogen Dezaparovec würde sich somit an den durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der bisherigen Dauertherapie unter Berücksichtigung des Zusatznutzens von Etranacogen Dezaparovec orientieren.

Der pU weist – vor Abzug von Rabatten – eine Zahlung in Höhe von 390 005,88 € für das 1. Jahr aus. Der Großhandelszuschlag entfällt laut pU. Der pU setzt offenbar Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an und weist Kosten in Höhe von 351 812,06 € für das 1. Jahr aus, welche dem pU zufolge bis zu einer abschließenden Vereinbarung des Erstattungsbetrags mit dem GKV-Spitzenverband gelten. Die quantitative Kostenangabe des pU ist nicht bewertbar, da diese nicht durch vom pU mitgelieferte Quellen validierbar ist.

Durch das vom pU beschriebene Zahlungsmodell wird laut pU der nachträglich zu verhandelnde Erstattungsbetrag nach § 130 b SGB V rückwirkend berücksichtigt, d. h. die 1. Jahreszahlung wird dem pU zufolge rückwirkend entsprechend angepasst. Die tatsächlichen der GKV für das 1. Jahr entstehenden Kosten können somit von den Angaben des pU abweichen.

Für den Fall einer stationären Verabreichung ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [13] Etranacogen Dezaparovec den Status 11 für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) erhalten hat, sodass für das Jahr 2023 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden kann.

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

Der pU liefert Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausschließlich für den ambulanten Bereich. Hierfür benennt der pU verschiedene Laboruntersuchungen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können geringer ausfallen als die Angaben des pU, da er Kosten für eine abdominelle Sonographie (Einheitlicher-

Bewertungsmaßstab[EBM]-Ziffer 33042) ab Jahr 2 sowie Kosten für die Bestimmung von Alpha-Fetoprotein (EBM-Ziffer 32350) ab Jahr 1 ansetzt. Gemäß Fachinformation [2] sind beide Leistungen jedoch nach der Behandlung lediglich empfohlen, wobei sich die Empfehlung auf Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom bezieht.

Der pU setzt keine Kosten für die Testung auf Anti-AAV5-Antikörper an, da er seinen Angaben zufolge die Kosten für den Test selbst trägt.

Für den Fall einer stationären Verabreichung können Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU hat zunächst in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.5) mit Stand 28.04.2023 keine quantitativen Kostenangaben geliefert. Am 11.05.2023 hat der pU eine Konkretisierung zu den Kosten [12] übermittelt, auf die sich die folgenden Angaben beziehen.

Der pU ermittelt für Etranacogen Dezaparvovec eine Zahlung in Höhe von 352 237,32 € pro Patient für das 1. Jahr. Sie besteht aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind nicht bewertbar, da diese nicht durch vom pU mitgelieferte Quellen validierbar sind; zu Zahlungen je Folgejahr liegen keine quantitativen Angaben vor.

Für den Fall einer stationären Verabreichung kann für Etranacogen Dezaparvovec für das Jahr 2023 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden [13].

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im ambulanten Bereich können geringer ausfallen als die Angaben des pU.

Bei einer stationären Verabreichung können Kosten in Form einer pauschalierten Vergütung anfallen.



### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a, b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapie-kosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Etranacogen Dezaparvec	erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	351 812,06	1. Jahr: 425,26 2. Jahr: mindestens 66,21 ab Jahr 3: mindestens 40,96	0	352 237,32 <sup>c</sup>	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind nicht bewertbar, da diese nicht durch vom pU mitgelieferte Quellen validierbar sind. Für den Fall einer stationären Verabreichung kann für Etranacogen Dezaparvec für das Jahr 2023 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im ambulanten Bereich können geringer ausfallen als die Angaben des pU. Bei einer stationären Verabreichung können Kosten in Form einer pauschalierten Vergütung anfallen.
<p>a. Angabe des pU  b. Es handelt sich um eine 1-malige Behandlung. Die Angabe des pU bezieht sich auf die 1. Jahreszahlung und gilt dem pU zufolge bis zu einer abschließenden Vereinbarung des Erstattungsbetrags mit dem GKV-Spitzenverband, die zu einer rückwirkenden Anpassung der 1. Jahreszahlung führt. Zu Zahlungen je Folgejahr liegen keine quantitativen Angaben vor.  c. Die Angabe des pU stellt die Summe der von ihm ausgewiesenen 1. Jahreszahlung der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dar.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NUB: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

### **3.2.7 Versorgungsanteile**

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.

#### 4 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. C. S. L. Behring. Fachinformation Hemgenix 1 x 1013 Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023. 2023.
3. Deutsches Hämophileregister. Jahresbericht 2020 [online]. 2022. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
4. 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* 2021; 106(1): 123-129. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>.
5. Miesbach W, Leebeek FWG, Recht M et al. Final analysis from the pivotal phase 3 HOPE-B gene therapy trial: Stable steady-state efficacy and safety of etranacogene dezaparovec in adults with severe or moderately severe hemophilia B. 2022.
6. Pipe SW et al. Adults with Severe or Moderately Severe Hemophilia B Receiving Etranacogene Dezaparovec in the HOPE-B Phase 3 Clinical Trial Continue to Experience a Stable Increase in Mean Factor IX Activity Levels and Durable Hemostatic Protection after 24 Months' Follow-up. 2022.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2020; 26: 1-158.
8. European Medicines Agency. Assessment report - Hemgenix (INN: etranacogene dezaparovec). Procedure no. EMEA/H/C/004827/0000. 2022.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland - Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre (Stand 31.12.2020). 2020.
10. Statistisches Bundesamt. 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Verfügbarer Zeitraum: 31.12.2019 - 31.12.2060 [online]. 2022. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure>.
11. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males. *Ann Intern Med* 2019; 171(8): 540-546. <https://dx.doi.org/10.7326/M19-1208>.

12. C.SL.Behring. Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/953/#dossier>].

13. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 02.06.2023]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung Informationen NUB DRG 2023.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung%20Informationen%20NUB%20DRG%202023.pdf).

## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

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

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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