



Gesellschaft für Thrombose- und
Hämostaseforschung e.V.

Geschäftsstelle Hannover

Feodor-Lynen-Str. 5 • 30625 Hannover

Tel. 0511.532 8488

Fax: 0511 532 4147

mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Tel. 030.27 87 60 89 - 0

Fax: 030.27 87 60 89 - 18

info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

7. Februar 2022

**Gemeinsame Stellungnahme
der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und
der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Albutrepenonacog alfa
(Neubewertung nach Überschreitung der 50 Mio € Grenze)**

veröffentlicht am 17. Januar 2022

Vorgangsnummer 2021-10-15-D-734

IQWiG Bericht Nr. 1270

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 3. Lebensqualität
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) wird nach Überschreitung der gesetzlich festgelegten Jahresumsatzschwelle von 50 Millionen Euro durchgeführt. Zwischenzeitlich wurden mit Eftrenonacog alfa und Nonacog beta pegol zwei weitere, neue Arzneimittel für die Hämophilie B durch den G-BA bewertet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	beträchtlich	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Albutrepenonacog alfa ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX(FIX)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit durch die Fusion mit Albumin.
- Bei Behandlungsintervallen von 7-14 Tagen liegen die Blutungsraten im Bereich anderer plasmatischer oder rekombinanter FIX-Präparate, die 2-3mal wöchentlich appliziert werden.
- Eine Bildung von Anti-FIX-Antikörpern wurde unter Albutrepenonacog alfa in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 21 Tage.

Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa auch auf der Basis des jetzt vorgelegten Dossiers nicht zuverlässig quantifizierbar. Der durch die längeren Therapieintervalle zu erwartende Gewinn an Lebensqualität für die Patient*innen und eine verbesserte Adhärenz an das empfohlene Prophylaxeregime wird mit den in den Studien eingesetzten Instrumenten nicht nachgewiesen.

2. Einleitung

Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1].

Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist

- schwer 402 Patienten
- mittel 161
- leicht 158
- subklinisch 63

Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.

Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und zu verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].

3. Stand des Wissens

Hämophilie B wird verursacht durch einen Mangel an Faktor IX, einer Serinprotease mit zentraler Bedeutung in der Koagulationskaskade. Im Unterschied zur Hämophilie A, verursacht durch große Inversionen innerhalb des FVIII-Gens, liegen der Hämophilie B häufig einzelne Punktmutationen oder Deletionen zugrunde. Dadurch sind bei vielen Patienten mit Hämophilie B Restaktivitäten von FIX-Protein nachweisbar.

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von $\geq 95\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.

Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt bei 1-5%, niedriger als bei der Hämophilie A. Gründe sind möglicherweise die geringe Restaktivität von Faktor IX auch bei schwerer Erkrankung, eine geringere Immunogenität von FIX sowie die höhere molare Konzentration

von FIX im Plasma. Das Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen FIX hängt unter anderem vom Genotyp ab.

Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Alle Präparate mit verlängerter Halbwertszeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Neue Arzneimittel bei Hämophilie B

Präparat	Arzneimittel	Zulassung	
		EMA	FDA
rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)	Albutrepenonacog alfa	X	X
rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)	Eftrenonacog alfa	X	X
N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)	Nonacog beta pegol	X	X

Bei Albutrepenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit Albumin fusioniert. Dadurch wird die Halbwertszeit auf etwa das Fünffache verlängert. Das erlaubt eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle. Eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle kann aufgrund der aufwendigen intravenösen Injektion zu einer verbesserten Adhärenz der Patienten an das empfohlene Therapieregime führen.

4. Dossier und Bewertung von Albutrepenonacog alfa

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Albutrepenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Entsprechend den AMNOG-Regularien wurde im ersten Verfahren vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Zum Vergleich geeignet sind alle zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertszeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertszeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.

4.2. Studien

Basis des Dossiers sind Patientenkohorten aus vier nicht-randomisierten Studien, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa

Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N
CSL654_2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13
			Behandlung bei Bedarf	4
CSL654_3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	40
			Behandlung bei Bedarf, gefolgt von Prophylaxe	23
CSL654_3002	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	27

CSL654_3003	<12 – 70 Jahre	7, 10, 14 oder 21 Tage	Prophylaxe	83
-------------	----------------	------------------------	------------	----

Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines historischen Vergleichs mit Daten von Eftrenonacog alfa vor.

4.3. Endpunkte

4.3.1. Mortalität

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-B-Patienten.

4.3.2. Morbidität

Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie B sind

- die Verhütung von Blutungen
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen
- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa sind Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa [Dossier, 5]

Studie	Alter	Intervall	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate	
					Mittel	Median
2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13	4,35	2,27
			Behandlung bei Bedarf	4	26,8	26,88
3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	38	1,24	0
		10 Tage	Prophylaxe – Bedarf	7	0,82	0
		14 Tage	Prophylaxe	21	1,96	1,08
		7 Tage	Behandlung bei Bedarf	22	20,28	18,65
3002	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	27	3,78	3,12
3003	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	20	3,29	1,98
		10 Tage	Prophylaxe	8	3,95	3,50
		14 Tage	Prophylaxe	8	4,68	5,64

	≥12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	21	2,50	1,33
		10 Tage	Prophylaxe	15	2,06	0,80
		14 Tage	Prophylaxe	40	2,33	0,92
		21 Tage	Prophylaxe	11	1,19	0,32

Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in Blutungstherapie als auch in der Prophylaxe. Tendenziell liegt die Zahl der Blutungsepisoden unter den Daten von plasmatischen und rekombinanten FIX-Präparaten [6]. Auffallend ist die sehr niedrige Blutungsrate in der Prophylaxe mit 14- oder sogar 21-tägigen Intervallen in der Phase-IIIB-Studie CSL654-3003.

4.3. Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der Haemo-QoL (Questionnaire for Children and Teenager) in der jeweiligen, für die Altersgruppe adaptierten Version verwendet. Im Dossier wird der Transformierte Scale Score anhand deskriptiver Statistiken jeweils zu Beginn und zum Ende der Studie sowie die Veränderung zwischen den beiden Zeitpunkten dargestellt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

4.3. Nebenwirkungen

Bei den Studienpatienten traten keine Antikörper unter Albutrepenonacog alfa auf. Im ersten Dossier war von einem 11jährigen Patienten im Arm 4 der Extensionsstudie berichtet, bei dem an Tag 13 der Behandlung mit 50 IU/kg KG Hemmkörper auftraten. Der Patient hatte in der molekulargenetischen Analyse eine große Deletion im FIX-Gen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Albutrepenonacog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FIX-Präparate, auch anderer halbwertsverlängerter FIX-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig, die Verträglichkeit gut.

Albutrepenonacog alfa bietet den Patienten eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle auf bis zu 3 Wochen.

Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.

6. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>

3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: [17687129](#)
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](#)
5. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion[®]): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: [10.1007/s40265-016-0679-8](#)
6. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1305074](#)

Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin) und Prof. Dr. Hanno Riess (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) erarbeitet.