



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

Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Tel. 030.27 87 60 89 - 0

Fax: 030.27 87 60 89 - 18

info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. November 2023

**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**

Eftrenonacog alfa

(Neubewertung nach Überschreiten der gesetzlich festgesetzten Umsatzschwelle)

veröffentlicht am 1. November 2023

Vorgangsnummer 2023-08-01-D-961

IQWiG Bericht Nr. 1662

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Eftrenonacog alfa (Alprolix®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Annualisierte Blutungsrate
 - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. IQWiG Bericht
 5. Klinische Bewertung des Nutzens
 6. Kombinationstherapie
 7. Diskussion
 8. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Die erneute Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa (Alprolix®) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle für Arzneimittel mit Orphan-Drug-Status durchgeführt. Eftrenonacog alfa (Alprolix®) ist zugelassen für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung 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

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

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Eftrenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Die jetzt für die Neubewertung festgelegte Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und der Versorgung. Die 2023 neu zugelassene Gentherapie der Hämophilie B ist bisher nicht flächendeckend eingeführt.
- Eftrenonacog alfa ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX (FIX)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit.
- Bei Prophylaxe-Intervallen von 7-16 Tagen oder bei einer individualisierten Prophylaxe liegen die annualisierten Blutungsraten niedrig.
- Die Lebensqualität der Patienten ist hoch.
- Abweichend vom ersten Dossier wurde jetzt die Bildung von niedrigtitrigen Anti-FIX-Antikörpern bei einem Patienten beobachtet.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle. Mangels direkt vergleichender Studien ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.

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]. Aktuell liegen die Daten aus dem Jahr 2020 vor. Für das Jahr 2020 wurden 860 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist

- schwer: 420 Patienten
- mittel: 168

- leicht: 152
- subklinisch: 120

Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. 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 für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].

3. Stand des Wissens

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. 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 >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.

Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [5]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.

Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 Stunden) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [6], Eftrenonacog alfa [7, 8] und Nonacog beta pegol [9, 10]. Bei Therapie mit halbwertszeitverlängerten Präparaten erfolgt die intravenöse Therapie in der Regel einmal pro Woche. Das Intervall kann bis zu einmal alle drei Wochen verlängert werden.

Ein neuer Ansatz ist die langfristige Steigerung der endogenen FIX-Produktion durch gentherapeutische Ansätze. Zugelassen für die EU und in Deutschland eingeführt ist Etranacogen Dezaparovec, ein vektorbasiertes Gentherapeutikum [11]. Es basiert auf einem rekombinanten AAV5-(Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5)-Vektor und enthält die FIX-Padua-Variante. Die Expression in diesem Vektorkonstrukt erfolgt unter Kontrolle eines leberspezifischen Promoters.

Bei Eftrenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit der Fc-Komponente eines Antikörpers (IgG1) fusioniert (rFIXFc). Das Fc-Fragment bindet an den neonatalen Fc γ -Rezeptor und nutzt damit einen physiologischen Weg, mit dem Immunglobuline vor lysosomalem Abbau geschützt werden. Gegenüber anderen nicht modifizierten FIX-Molekülen ist die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa verlängert und die Clearance erniedrigt. Das erlaubt Patienten eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle [12, 13].

Daten zur Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa

Studie	Risikogruppe	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	ABR (Median) ²	ABR (adjustiert) ²
B-LONG, Dossier	Schwere Hämophilie B, vorbehandelt, ≥ 12 Jahre	61	Bedarfsbehandlung	Prophylaxe	17,69 vs 2,95 ³	18,67 vs 3,12
Kids B-LONG, Dossier	Schwere Hämophilie B, vorbehandelt, <6 Jahre	15		Prophylaxe	1,09 ³	
	6 bis <12 Jahre	15		Prophylaxe	2,13 ³	
B-YOND	Extension von B-LONG und Kids-B-LONG	93		Prophylaxe	1,85 – 2,91 ⁴	
PUPs B-LONG	Schwere Hämophilie, bisher unbehandelt	50	Bedarfsbehandlung	Prophylaxe	0,21 vs 1,24 ³	

¹N – Anzahl Patienten, ²ABR - annualisierte Blutungsrate; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

⁴Unterschiedliche Modalitäten der Prophylaxe: wöchentlich dosisoptimiert, individualisiert, modifiziert;

4. Dossier und Bewertung

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eftrenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Bei der Neubewertung wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungs-Faktor IX-Präparate als ZVT festgelegt. Das ist angemessen und entspricht der Versorgung. In einer randomisierten Studie wäre der Vergleich mit anderen, halbwertsverlängerten Präparaten sinnvoll.

4.2. Studien

Basis des Dossiers sind Daten aus 4 Studien, siehe Tabelle 2. Zulassungsrelevant waren die Studien B-LONG und B-YOND.

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

4. 3. 2. 1. Annualisierte Blutungsrate

Die annualisierten Blutungsraten bei prophylaktischer Gabe von Eftrenonacog alfa im Rahmen der Zulassungsstudien bei bereits vorbehandelten Patienten waren niedrig.

Sie liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels des Haem-A-QoL Instruments erhoben. Hier zeigte sich bereits bei Studienbeginn eine hohe Lebensqualität. Bei der insgesamt recht niedrigen Zahl ausgefüllter Bögen sind die Standardabweichungen hoch.

Zusätzlich wurden jetzt Daten aus Erhebungen mittels des CHO-KLAT-Fragebogens ausgewertet. Dabei zeigten sich ebenfalls eine initial bereits recht hohe Lebensqualität und die breiten Standardabweichungen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Im ersten Dossier und in den Zulassungsunterlagen wurden keine Antikörper unter Eftrenonacog alfa dokumentiert. Jetzt ist bei einem Patienten mit nicht vorbehandelter Hämophilie B im Rahmen der PUPs-Studie ein niedrig-titriger Inhibitor aufgetreten.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht beschränkt sich weitestgehend auf die fehlende Vergleichstherapie.

Er hat den Anschein, als wäre er ohne Fachexpertise und ohne Beteiligung von Patienten erstellt worden.

6. Kombinationstherapie

Eftrenonacog alfa wird nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wurden.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

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

In der Versorgung wird Eftrenonacog alfa gut akzeptiert. Die längere Halbwertszeit eröffnet die Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle, damit der Reduktion der erforderlichen Infusionen und der Perspektive einer stärker individualisierten Prophylaxe.

Die Prophylaxe mit halbwertszeitverlängerten Faktor IX-Präparaten wie Eftrenonacog alfa ist mittlerweile Standard in der Versorgung der Hämophilie B-Patienten mit einem schweren Blutungsphänotyp in Deutschland. Der Einsatz von Faktor IX-Präparaten ohne Halbwertszeitverlängerung findet nur noch bei ausgewählten Patienten statt.

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

8. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020>
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. 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 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160
6. 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
7. 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
8. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-02-335596](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335596).
9. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-05-573055](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573055)
10. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: [10.1016/j.thromres.2016.02.030](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.030)
11. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al.: Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/hear normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv 3:3241-3247, 2019. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019000811](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000811)
12. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305074)
13. Lamb YN, Hoy SM et al.: Eftrenonacog Alfa: A Review in Haemophilia B. Drugs 83:807-818, 2023. DOI: [10.1007/s40265-023-01868-7](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01868-7)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie;



DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Eichler (Universität und Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Homburg), PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin) und Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn) erarbeitet.