



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. August 2023

**Gemeinsame Stellungnahme
der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung,
der dgti Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe und
der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
zur Nutzenbewertung von Arzneimittel für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

Etranacogen Dezaparvec

veröffentlicht am 1. August 2023

Vorgangsnummer 2023-05-01-D-937

IQWiG Bericht Nr. 1602

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Etranacogen Dezaparvec (Hemgenix®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®) ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Indikation in der Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie B, gleichzeitig das erste Präparat zur Gentherapie. Etranacogen Dezaparvovec ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Indikationen und Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec

Subgruppen	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	-	erheblich	-	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Etranacogen Dezaparvovec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Gentherapie der Hämophilie B. Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Leiden wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wird der Einsatz gegenüber einer Fortsetzung der prophylaktischen und therapeutischen Gabe vor allem von Halbwertszeit-verlängerten FIX-Präparaten erfolgen.
- Grundlage der Zulassung war die einarmige Studie HOPE-B mit 54 ausgewerteten Teilnehmern. Primärer Endpunkt war die annualisierte Blutungsrate.
- Die einmalige Gabe von Etranacogen Dezaparvovec führte zur signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate und zur nachhaltigen Erhöhung der FIX-Konzentration im Vergleich zur Vortherapie.
- Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten.
- Etranacogen Dezaparvovec wird als Monotherapie eingesetzt.

Etranacogen Dezaparvovec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie der Hämophilie B. Das Präparat ist hoch wirksam und gut verträglich. Der Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec ist mangels direkt vergleichender Studien 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 2019 vor. 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

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.

Etranacogen Dezaparvovec ist ein vektorbasiertes Gentherapeutikum. Es basiert auf einem rekombinanten AAV5-(Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5)-Vektor und enthält die FIX-Padua-Variante. Diese genetische Variante des FIX-Gens unterscheidet sich vom sog. Wildtyp-FIX durch eine

Aminosäuresubstitution an Position 338 (R338L). Dadurch hat sie eine um das 5-8fach höhere Aktivität als das Wildtyp-FIX. Die Expression in diesem Vektorkonstrukt erfolgt unter Kontrolle eines leberspezifischen Promoters.

In der Therapie wird Etranacogen Dezaparvovec einmalig intravenös in einer Dosis von 2×10^{13} Genomkopien/kg Körpergewicht verabreicht. Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Etranacogen Dezaparvovec

Studie	Risikogruppe	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Faktor VIII Aktivität ²	ABR ²
HOPE-B [13]	–schwere oder mittelschwere Hämophilie B –keine inhibitorischen Antikörper in der Vorgeschichte	54	über 6 Monate (Lead-In Phase)	über 12 Monate	1,19 vs 35,06 ³ p < 0,001	4,00 vs 1,04 ³ 0,26 p < 0,0001

¹N – Anzahl Patienten, ²mittlere FVIII-Aktivität in IU/dL, Mittelwert; ³ABR - annualisierte Blutungsrate, adjustiert; ³ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁴ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Etranacogen Dezaparvovec

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status nicht festgelegt. Die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B erfolgt in zwei Indikationen:

- Therapie bei akuten Blutungen („on demand“) mit dem Ziel, Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen
- Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen.

Die Wahl der Präparate erfolgt nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertzeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertzeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.

4.2. Studien

Basis der Zulassung und des Dossiers ist die einarmige Studie HOPE-B. Patienten wurden in einer Lead-In-Phase über 6 Monate beobachtet, dann mit Etranacogen Dezaparvovec behandelt. Die Gesamtbeobachtung im Rahmen der Studie erfolgt 24 Monate.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 13].

Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) 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. In der Studie verstarb ein Patient im Alter von 77 Jahren. Der Tod wurde nicht im Zusammenhang mit der Gentherapie gesehen.

4. 3. 2. Morbidität

Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Die annualisierten Blutungsraten sanken nach der einmaligen Gabe von Etranacogen Dezaparvovec signifikant. Das relative Risiko (RR) liegt bei 0,26 im Vergleich zur Vortherapie. Die biometrischen Vorgaben der Nicht-Unterlegenheit und der Überlegenheit wurde erreicht.

4. 3. 3. FIX-Konzentration

Die FIX-Konzentration stieg nach der Gabe von Etranacogen Dezaparvovec hoch signifikant und nachhaltig an. Längere Verlaufsdaten zur FIX-Konzentration bei den behandelten Patienten sind im Dossier nicht enthalten.

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

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels der Instrumente EQ-5D-VAS, für Schmerzen mittels des Brief Pain Inventory (BPI-SF) und spezifisch zu funktionellen Beeinträchtigungen mittels der Hemophilia Activities List (HAL) erfasst. Hier zeigten sich nur geringe und statistisch nicht signifikanten Veränderungen im intraindividuellen Vergleich.

4. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei bis zu 20% der Studienpatienten dokumentiert. Hierbei handelte es sich um eine Erhöhung der Transaminasen, hauptsächlich der GPT, die mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt wurden sowie um infusionsbedingte allergische Reaktionen.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv und enthält keinen Vorschlag für die Festlegung eines Zusatznutzens.

5. Kombinationstherapie

Etranacogen Dezaparvovec wird als Monotherapie gegeben.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Etranacogen Dezaparvovec ist hoch wirksam bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B. Es steigert die FIX-Konzentration nachhaltig und senkt das Blutungsrisiko. Gleichzeitig senkt es die erforderliche FIX-Menge und die Anzahl der Faktorgaben. Dies zusammen mit

konstantem Nachweis von erhöhten FIX-Werten führt zu einem Nutzen, der über die Limitationen der bisherigen Therapie mit regelmäßig durchzuführenden intravenösen oder subkutanen Injektionen und hierzu erforderlicher Adhärenz hinausgeht.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Zusatznutzen – Vergleichstherapie

Aufgrund des seltenen Vorkommens ist es bei der Zulassung von Arzneimitteln zu Therapie und Prophylaxe der Hämophilie B nicht üblich, randomisierte Studien durchzuführen. Der Vergleich erfolgt regelhaft intraindividuell gegenüber dem Ausgangspunkt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit der Phase IIb Zulassungsstudie CT-AMT-061-01 zu Albutrepenonacog alfa vor. Auch zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Senkung der ABR. Allerdings leiden indirekte Vergleiche auch bei seltenen Erkrankungen an einem möglichen Bias durch die Patientenselektion.

Daten zum Vergleich mit Patienten des Deutschen Hämophilie-Registers liegen nicht vor.

Vorbestehende Antikörper gegen das AAV5-Vektorkapsid

Auch in der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass Patienten vor der Behandlung auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5- Antikörper untersucht werden sollen. Vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper mit einem Titer von über 1:678 können die Transgenexpression behindern und die Wirksamkeit der Therapie mit Etranacogen Dezaparvovec verringern.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig. Aufgrund des hepatotropen Vektors werden lebertypische Laborwerte engmaschig kontrolliert.

Nachhaltige Wirksamkeit

Die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Derzeit scheinen die FIX-Konzentration stabil hoch und in einem Bereich zu liegen, der weit oberhalb der erforderlichen Konzentration zur Verhinderung von schweren Blutungen liegt. Die Nachhaltigkeit sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf Nebenwirkungen erfordert eine Nachbeobachtung von vielen Jahren, analog zum Vorgehen bei anderen Ansätzen der Gentherapie

Daten über die Dauer der uneingeschränkten Wirksamkeit der Gentherapie bei Hämophilie B über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren liegen aus einer Vorgänger-Studie vor, in der dasselbe Kapsid, aber ein anderes Faktor-IX-Gen verwendet wurde (AMT-060) [14].

Qualitätssicherung

Die Durchführung der Gentherapie soll qualitätsgesichert erfolgen. Entsprechende Vorgaben wurden von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung publiziert.

Etranacogen Dezaparvovec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie der Hämophilie B, ein Meilenstein in der Betreuung dieser Patienten. Das Präparat ist hoch wirksam. Die langfristige

Bewertung der Rolle von Etranacogen Dezaparvovec erfordert eine längere Nachbeobachtungszeit. Im Vergleich zu anderen, in der Entwicklung befindlichen Präparaten der Gentherapie wird ein besonderes Augenmerk auf die Rate und den Schweregrad von Nebenwirkungen zu richten sein.

Der Zusatznutzen von Etranacogen Dezaparvovec ist mangels direkt vergleichender Studien nicht zuverlässig quantifizierbar.

7. 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/near 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. Simioni P, Tormene D, Tognin G et al.: X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). N Engl J Med 361: 1671-1675, 2009. DOI: [10.1056/NEJMoa0904377](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904377)

13. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M et al.: Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. N Engl J Med 388:706-718, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2211644](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211644)
14. Miesbach W, Meijer K, Coppens M et al.: [Five Year Data Confirms Stable FIX Expression and Sustained Reductions in Bleeding and Factor IX Use Following AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-severe Hemophilia B - ISTH Congress Abstracts](#)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormunologie; 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), Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum, Hamburg), Prof. Dr. Wolfgang Miesbach (Universitätsklinikum Frankfurt, Schwerpunkt Hämostaseologie, Hämophiliezentrum, Frankfurt), Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.