



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

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

**Nonacog beta pegol  
(neues Anwendungsgebiet: Hämophilie,  $\leq 12$  Jahre)**

**veröffentlicht am 1. Dezember 2023**

**Vorgangsnummer 20203-09-01-D-969**

**IQWiG Bericht Nr. 1679**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nonacog beta pegol (Refixia®)
  - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  - 4.2. Studien
  - 4.3. Endpunkte
    - 4.3.1. Mortalität
    - 4.3.2. Morbidität
      - 4.3.2.1. Annualisierte Blutungsrate
      - 4.3.2.2. Nebenwirkungen
  - 4.4. G-BA Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Nonacog beta pegol (Refixia®) ist ein weiteres Verfahren für ein neues Arzneimittel zur Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie B, jetzt zugelassen für alle Altersgruppen, konkret mit Erweiterung auf Patienten im Alter  $\leq 12$  Jahre. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Das IQWiG wurde 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	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Nonacog beta pegol ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX(FIX)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die veränderte Pharmakokinetik, die längere Infusionsintervalle sowie eine geringe Dosierung in Einheiten pro Woche erlaubt.
- Die Wahl von herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist nicht mehr angemessen. Geeignet ist der Vergleich mit den halbwertzeitverlängerten FIX-Produkten, die auch bereits Gegenstand von Verfahren der frühen Nutzenbewertung waren.
- Bei Behandlungsintervallen von 7 Tagen liegen die annualisierten Blutungsraten bei Patienten  $\leq 6$  Jahre bei 0,78 bzw. 0,87, bei den älteren Kindern bei 1,88.
- Bei zwei Patienten traten Hemmkörper gegen Faktor IX auf.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten substanziell von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol liegt in dem längeren Infusionsintervall von 7 Tagen und möglicherweise in der niedrigeren annualisierten Blutungsrate. Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Nonacog nicht zuverlässig quantifizierbar.

Im Unterschied zu den beiden anderen rekombinanten FIX-Präparaten aus der frühen Nutzenbewertung hat Nonacog keinen Orphan-Drug-Status.

## 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: 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.

Nonacog beta pegol ist ein rekombinantes humanes Faktor IX-Molekül (rFIX), kovalent verbunden mit einem Polyethylenglycol (PEG)-Molekül. Im Vergleich zu herkömmlichen plasmatischen und rekombinanten FIX-Produkten zeigte Nonacog beta pegol eine höhere In-vivo-Recovery (maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Injektion), eine 5fach verlängerte Halbwertszeit und, daraus resultierend, eine 8-10fach höhere Exposition (AUC) [5]. Daten zur Wirksamkeit von Nonacog beta pegol sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Wirksamkeit von Nonacog beta pegol**

Studie	Risikogruppe	N <sup>1</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	ABR (Mittelwert) <sup>2</sup>	ABR-Spontanblutungen <sup>2</sup>
Paradigm 5, Dossier	Schwere Hämophilie B, ≤12 Jahre	25	-	Prophylaxe	1,44 <sup>3</sup>	0,45
Paradigm 6, Dossier	Schwere Hämophilie B, 0-6 Jahre	51	-	Prophylaxe	0,78 <sup>3</sup>	0,20

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

#### 4. Dossier und Bewertung von Nonacog

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Dies entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand. Mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa stehen bereits zwei halbwertszeitverlängerte FIX-Produkte auch für diese Altersgruppe zur Verfügung, die Eingang in die Regelversorgung gefunden haben. Insbesondere bei Kindern ist die Prophylaxe mit halbwertszeitverlängerten Faktor IX-Präparaten heute Therapiestandard aufgrund der besseren Protektion vor Blutungen und der verminderten Frequenz der intravenösen Applikation.

##### 4.2. Studien

Basis des Dossiers sind die nicht randomisierten Phase-III-Studien Paradigm 5 und Paradigm 6. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11].

Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Nonacog beta pegol mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten 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

Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Ergebnisse zu Nonacog beta pegol sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die annualisierten Blutungsraten liegen in Paradigm 5 für alle Patienten bei 1,44, für die Patienten von 0-6 Jahren bei 0,87 und für die älteren Kinder bei 1,88.

In Paradigm 6, der Studie für Kinder bis 6 Jahre liegt die annualisierte Blutungsrate bei 0,78.

Im Dossier werden auch die annualisierten Raten von Blutungen aufgeführt, die spontan oder aufgrund von Traumata auftraten. Die Raten lagen durchgehend unter 1,0.

#### **4.3. Nebenwirkungen**

In Paradigm 6 traten unter Nonacog beta pegol bei 2 Patienten Hemmkörper gegen Faktor IX auf, definiert als Titer  $\geq 0,6$  BU.

#### **5. Kombinationstherapie**

Die Gabe von Nonacog beta pegol erfolgt als Monotherapie.

#### **6. Ausmaß des Zusatznutzens**

Nonacog beta pegol wurde bereits 2018 als neues, halbwertszeitverlängertes Arzneimittel für die Prophylaxe und zur Bedarfsbehandlung von Patienten mit Hämophilie B bewertet. Jetzt wurde die Indikation zum Einsatz in der Prophylaxe auf Patienten  $\leq 12$  Jahre erweitert. Auf der Basis der beiden Zulassungsstudien Paradigm 5 und 6 ist erkennbar, dass die Wirksamkeit von Nonacog beta pegol mindestens im Bereich anderer FIX-Präparate liegt. Die Rate von Patienten mit inhibitorischen Antikörpern lag bei 3,9%.

Die Attraktivität von Nonacog beta pegol ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf 7 Tage. Dies kann für Patienten einen relevanten Vorteil darstellen. In bestimmten Situationen, z.B. bei Säuglingen und Patienten mit schlechtem Venenstatus, wird eine Prophylaxe, die nur einmal wöchentlich gegeben werden muss, für Patienten und Leistungserbringer erst mit dem wöchentlichen Infusionsintervall praktikabel.

Darüber hinaus ist ein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol allerdings mangels 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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. Carcao M, Kearney S, Meng Yao Lu et al.: Long-Term Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) Administered for at Least 5 Years in Previously Treated Children with Hemophilia B. *Throm Haemost* 120:737-746, 2020. DOI: [10.1055/s-0040-1709521](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709521)

*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 PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin) erarbeitet.*