

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft zu**

**Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B) –**

**Bewertung gemäß § 35a SGB V**

**AbD-Konzept**

Projekt A22-83, Version 1.0, Stand 13.01.2023, IQWiG-  
Berichte Nr. 1497

Berlin, 10. Februar 2023

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## Stellungnahme

### Fragestellung

Im vorliegenden Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) sollen Daten zu folgender Fragestellung erhoben werden:

Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvovec (E-D) erlauben gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) konkretisierte Patientenpopulation Erwachsene mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, ICD-10: D67, X-chromosomal-rezessiver Erbgang, deshalb fast ausschließlich männlich) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-Adeno-assoziiertes-Virus-vom-Serotyp-5(AAV5)-Antikörpertiter < 1:700.

Am 15.12.2022 hat die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency (EMA)) eine Zulassungsempfehlung für E-D ausgesprochen.

Der G-BA schränkt die Frage nicht auf den Schweregrad ein, dagegen auf Patienten mit einem Anti-AAV5-Antikörpertiter < 1:700.

Das AbD-Konzept für E-D des IQWiG beschränkt die Zielpopulation auf Patienten mit schwerer Hämophilie B (H-B) mit Faktor IX (F-IX) < 1 % und mit moderater H-B mit F-IX von 1–5 %, klammert also Patienten mit leichter H-B mit F-IX >5–40 % aus.

Bei leichter H-B sind in der Regel keine prophylaktischen, sondern nur Bedarfstherapien nötig. Patienten mit leichter H-B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, kommen für eine Gentherapie nicht infrage, selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von E-D umfasst sein sollten.

Bei schwerer H-B ist immer eine Prophylaxe nötig (und ggfs. Bedarfstherapie). Bei moderater H-B ist häufig auch eine Prophylaxe nötig, z. B. bei früheren Blutungen, vor allem schwereren Grades oder Gelenke betreffend.

Das IQWiG verzichtet auf die Einschränkung „Anti-AAV5-Antikörpertiter < 1:700“. Letzteres scheint gerechtfertigt, da der Anti-AAV5-Antikörpertiter vor Therapie offenbar keinen oder nur minimalen Effekt auf die F-IX-Konzentrationen nach E-D haben (1).

Die Faktor-IX-Restaktivität wird bei den Einschlusskriterien nicht als direkter Laborwert zugrunde gelegt, das Risiko für Blutungsereignisse ist maßgeblich (Blutungsfreiheit, annualisierte Blutungsrate).

Wegen der Vergleichbarkeit für die Bewertung des Zusatznutzens ist es erforderlich, Patienten mit H-B separat zu betrachten, die dauerhaft mit F-IX substituiert werden (schwere H-B oder auch mittelschwere H-B mit hohem Blutungsrisiko). Dazu müsste das IQWiG berechnen, ob die Zahl der Patienten mit Dauerprophylaxe ausreicht oder die AbD von drei auf fünf Jahre ausgedehnt werden muss.

Die Definition des genauen Schweregrades der H-B nach Laborwert kann nicht einfach übernommen werden (schwere H-B: Restaktivität  $\leq 1$  %, mittelschwere H-B: Restaktivität 1–4 %), da der klinische Verlauf (Notwendigkeit einer dauerhaften Substitutionsbehandlung) entscheidend ist.

Entscheidend ist eine Krankheitslast, die eine dauerhafte Substitution erfordert. Auch dürfen keine relevanten neutralisierenden Antikörper gegen Faktor IX vorliegen (Hemmkörperhämophilie oder Faktor-Inhibitor).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist die dauerhafte Substitutionsbehandlung mit F-IX (rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate).

Wesentlich für den Wirksamkeitsvergleich ist, dass die Dauertherapie mit F-IX-Präparaten dokumentiert ist und die annualisierte Blutungsrate gut nachvollziehbar ist.

Rekombinante (rF-IX) und aus humanem Plasma gewonnene F-IX-Präparate (hF-IX) gehören beide zum Standard. Unter den rF-IX-Präparaten sind solche mit verlängerter Halbwertszeit verfügbar, die seltenere Applikationen ermöglichen. rF-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit könnten bessere und stabilere F-IX-Spiegel, weniger Blutungen und eine bessere Lebensqualität bedingen. Belege hierfür stehen aus, die Datenerhebung und -analyse sollten aber separate Auswertungen zulassen.

### **Endpunkte**

Der primäre Endpunkt ist die annualisierte Blutungsrate (ABR) unter Routineprophylaxe bzw. nach Genterapie. Damit verbunden ist die Dokumentation der Menge an F-IX und die Anzahl und Dauer der Akutbehandlung, auch ggf. mit sog. Bypass-Präparaten (aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat, rekombinanter aktivierter Faktor VII), die üblicherweise nur bei der Behandlung von Patienten mit Hemmkörperbildung verabreicht werden.

Die weiteren Endpunkte sind aufgelistet in „Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ des IQWiG-Konzepts (Seite 10). Diese erscheinen sämtlich relevant. Eventuell wären zusätzlich

- Bildgebung für betroffene Gelenke,
- bei den Nebenwirkungen die kumulative Inzidenz von Leberkrebs,
- Patient Reported Outcomes (PRO) und andere patientenrelevante Parameter z. B. für soziale Funktion/Integration

sinnvoll zu erheben.

### **Eingeschlossene Studien und Register**

Die Recherche zur Informationsbeschaffung, wie sie unter „4 Methoden“ des IQWiG-Konzepts (Seite 5–6) aufgeführt wurde, ist umfassend. In diesem Rahmen erfolgte eine Suche nach relevanten Indikationsregistern; dabei waren Einschlusskriterien, dass aktuell eine prospektive Datenerhebung erfolgt und zudem auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert werden.

Es besteht keine Eignung der in Tabelle 3 des IQWiG-Konzepts (Seite 12) identifizierten Studien für die hier relevante Fragestellung (Vergleich von E-D mit der ZVT), wobei die Daten der Interventionsstudien für die bedingte Zulassung ausreichend sind.

Mit dem Deutschen Hämophileregister (DHR) steht grundsätzlich ein bereits etabliertes Register zur Verfügung, das aktiv rekrutiert und prospektiv Daten zur Zielgruppe sammelt.

Die Erfassung von Patienten mit H-B ist gesetzlich verpflichtend. Das bestehende Register bietet sicher eine gute Ausgangslage, um die geforderten Voraussetzungen überhaupt umsetzen zu können.

Das IQWiG benennt Voraussetzungen (Ein-/Ausschlusskriterien), die zusätzlich noch zwingend erfüllt werden müssen, damit die Zielgruppe innerhalb aller registrierten

Patienten im DHR identifiziert werden und eine Abd dieser Zielgruppe erfolgen kann (IQWiG-Konzept Kapitel 5.4.3.2, Seite 17 ff.).

Es ist schwierig abzuschätzen, inwieweit alle geforderten Voraussetzungen zeitnah und unter Berücksichtigung der Ressourcen durch das DHR umsetzbar sind. Einige Parameter, die als notwendige Voraussetzungen gefordert werden, können aktiv durch das DHR umgesetzt werden (z. B. Source Data Verification), andere jedoch nicht (Einzelerfassung u. a. abhängig von Patienteneinwilligung).

Nur eine Teilkohorte des DHR wird der konkretisierten Patientenpopulation entsprechen. Diese Teilkohorte müsste über notwendige Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert werden. Zudem besteht Unsicherheit, ob sich die Patientenpopulation durch Anpassung des Anwendungsgebietes (Zulassungsempfehlung EMA) ändert.

Eine Vergleichbarkeit zwischen den Kohorten mit ZVT muss gewährleistet sein. Ein Großteil der patientenrelevanten Endpunkte wird im DHR erfasst, jedoch nicht alle.

Nicht erfasst werden derzeit z. B. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse, um die die Datenerfassung erweitert werden muss. Für die Symptomatik der H-B gibt es keine validierten Fragebögen, jedoch können grundsätzlich generische Instrumente eingesetzt werden.

Im DHR sind derzeit die Meldezeitpunkte nicht vereinheitlicht und variieren daher zwischen den Meldenden. Der Vorschlag des IQWiG ist im Prinzip zuzustimmen, „...dass die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen [sind]. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen.“ (IQWiG-Konzept „Einheitliche Meldezeitpunkte“, Seite 20).

Es ist möglicherweise jedoch praktikabler, für die Zielgruppe der Abd fixe Meldezeiten festzulegen (z. B. jährlich zum 01.01./01.07.).

Behandelnde Ärzte sind seit 2008 gesetzlich dazu verpflichtet, u. a. Patienten mit H-B an das DHR zu melden. 2019 wurden umfangreiche Anpassungen am Datensatz des DHR vorgenommen, u. a. um die Datensätze für die Forschung zu nutzen. Gemeldet werden kann als Sammelmeldung und Einzelmeldung. 2020 waren insgesamt 420 Patienten mit schwerer und 168 mit moderater H-B gemeldet, als Einzelmeldungen 195 (46 %) mit schwerer und 63 (38 %) mit moderater H-B.

Das IQWiG geht von ca. 450 erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet von E-D in Deutschland aus, die durch das DHR erfasst sind. Unklar erscheint, wie die Daten aus den Sammelmeldungen (ca. 60 % aller Meldungen) verwertet werden können. Eine Verpflichtung zur Einzelmeldung besteht wohl nicht.

Entscheidend dürfte sein, inwieweit die vom IQWiG aufgeführten Limitationen durch den Registerbetreiber behoben werden können. Im Anhang C des IQWiG-Konzepts findet sich dazu ein ausführlicher Fragebogen an das DHR mit den Antworten des Betreibers.

Es wird im IQWiG-Konzept festgehalten („Vollzähligkeit“, Seite 19): „Insgesamt liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten vom voraussichtlichen Anwendungsgebiet von E-D umfasst sind (siehe Anhang C). Dafür benötigt es nach Angabe der Registerbetreibenden eine umfassendere Auswertung.“ Es bleibt die Frage wie viele der Patienten also für die Gentherapie geeignet sind.

Es werden zudem verschiedene Szenarien in Hinblick auf die benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie

(Therapieziel Blutungsfreiheit und Endpunkt Blutungsereignis, ABR) berechnet und Limitationen diskutiert (IQWiG-Konzept, Seite 26).

Es hängt bedeutend von der Fallzahl einer die Einschlusskriterien erfüllenden Kohorte im DHR ab. Es ergeben sich realisierbare Szenarien für eine AbD, die auf Basis einer Patientenkohorte in Deutschland durchführbar wäre. Es wäre aber konkret zu prüfen, ob eine Register-basierte randomisierte klinische Studie (RRCT) eine sinnvolle Alternative darstellt, um unter randomisierten und standardisierten Bedingungen die notwendigen Fallzahlen zu reduzieren.

Für die Beobachtungsdauer erscheinen drei Jahre als ein Minimum, da unklar ist, ob die geplante Gruppengröße für die definierte Kohorte im Zeitraum erreicht werden kann, und auch vor dem Hintergrund, dass derzeit unklar ist, wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität durch E- D erhalten wird, was derzeit nicht abgeschätzt werden kann. Es wäre eine Ausdehnung auf fünf Jahre zu erwägen. Regelmäßige Zwischenauswertungen sollten erfolgen.

Falls der G-BA weiter auf einen Anti-AAV5-Antikörpertiter < 1:700 eingrenzen möchte, reduziert das die Eignung der Daten erheblich. Bezüglich der Erkrankungsschwere kann es nur Sinn machen, sich auf solche Patienten zu begrenzen, die (durch F-IX-Titer oder Anamnese bedingt) einer regelmäßigen Prophylaxe bedürfen.

### **Datenerhebung**

- Behandlungen mit rF-IX mit verlängerter Halbwertszeit sollten im Datensatz miterfasst werden (in Abgrenzung zu anderen rF-IX und hF-IX-Präparaten).
- Die Arzneimitteltherapie ist offenbar nicht komplett erfasst, sondern nur die zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen. Eine komplette Erfassung ist jedoch nötig, da Arzneimittel auch Auslöser von Blutungen und damit Confounder sein können.
- Wünschenswert wären noch Instrumente zur Sozialfunktion und die Erfassung von Leberkrebs. Auch ein Gelenkscore, eventuell ergänzt durch entsprechende Bildgebung, könnte ebenfalls hilfreich sein.
- Laut Auskunft der DHR-Betreiber werden derzeit keine PRO erfasst (z. B. Lebensqualität, Symptomatik). Solche Erfassung (mit geeigneten Instrumenten) müsste noch ergänzt werden.
- Unerwünschte Ereignisse werden offenbar bisher nicht systematisch erfasst.
- Zeitpunkte: Daten werden offenbar bisher nur einmal jährlich erfasst, dies sollte mindestens halbjährlich erfolgen.

In Anhang C des IQWiG-Konzepts gibt der DHR-Betreiber an, dass ggfs. pseudonymisierte Daten von den Patienten weitergegeben werden können. Es wäre wichtig zu prüfen, ob Daten auch bereits pseudonymisiert erhoben werden können, um so z. B. Sammelmeldungen zu reduzieren.

Der Gesamtdatensatz des DHR 2.0 ist online verfügbar (Stand Januar 2023). Er enthält eine Reihe grau geschriebene Positionen, die derzeit optional sind, von denen aber viele zu Pflichtangaben gemacht werden müssten. Einige fehlen ganz, z. B. die gesamte Begleitmedikation oder der Anti-AAV5-Antikörperstatus.

### **Literatur**

1. Shah J, Kim H, Sivamurthy K et al.: Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin* 2023; 39: 227-237.