

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte	12
2.3.1 Mortalität	13
2.3.2 Morbidität	13
2.3.3 Lebensqualität	18
2.3.4 Sicherheit	19
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	20
2.4 Statistische Methoden	22
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	24
2.6 Bewertung des intra-individuellen Vergleichs der Studie HOPE-B	25
2.7 Bewertung der indirekten Vergleiche zu EtranaDez	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	28
3.2 Mortalität	31
3.3 Morbidität	31
3.3.1 Blutungsereignisse	31
3.3.2 Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	33
3.3.3 Schmerzen mittels Brief Pain Inventory - Short Form	33
3.3.4 Funktionelle Beeinträchtigungen mittels Hemophilia Activities List	34
3.4 Lebensqualität mittels Hemophilia Specific Quality of Life Index	35
3.5 Sicherheit	36
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	40
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von EtranaDez	40
4.2 Design und Methodik der Studie	40
4.3 Mortalität	41
4.4 Morbidität	42
4.5 Lebensqualität	42
4.6 Sicherheit	42
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	45
Referenzen	48
Anhang	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie HOPE-B	8
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie HOPE-B	11
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie HOPE-B	12
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie HOPE-B.....	21
Tabelle 6: Allgemeine Angaben; Studie HOPE-B.....	28
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie HOPE-B	28
Tabelle 8: Begleitmedikation nach Behandlung mit EtranaDez; Studie HOPE-B	30
Tabelle 9: Todesfälle jeglicher Ursache; Studie HOPE-B.....	31
Tabelle 10: Annualisierte Blutungsrate (alle Blutungen); Studie HOPE-B	31
Tabelle 11: Annualisierte Blutungsraten nach Blutungsart; Studie HOPE-B	32
Tabelle 12: EQ-5D-VAS; Studie HOPE-B.....	33
Tabelle 13: Brief Pain Inventory - Short form; Studie HOPE-B	33
Tabelle 14: Hemophilia Activities List, Studie HOPE-B.....	34
Tabelle 15: Hem-A-QoL; Studie HOPE-B.....	35
Tabelle 16: Zusammenfassung der UE nach Behandlung mit EtranaDez; Studie HOPE-B.....	36
Tabelle 17: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie HOPE-B	37
Tabelle 18: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie HOPE-B.....	38
Tabelle 19: Schwerwiegende UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term, Studie HOPE- B.....	38
Tabelle 20: UE von besonderem Interesse, Studie HOPE-B	38
Tabelle 21: Spezifische Parameter der Immunantwort; Studie HOPE-B	39
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HOPE-B.....	45
Tabelle 23: FIX-Aktivität; Studie HOPE-B	49

Abkürzungsverzeichnis

AAV5	Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AESI	Adverse Event of Special Interest
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
eCRF	Electronic Case Report Form
e-Diary	Electronic Diary (elektronisches Tagebuch)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des Fragebogens EuroQol-5 Dimensions
EtranaDez	Etranacogen Dezaparvovec
FAS	Full Analysis Set
FIX	Gerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAL	Hemophilia Activities List
Hem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HR	Hazard Ratio
iPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention to Treat
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
mPP	Modified Per Protocol

MW	Mittelwert
N	Anzahl
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Hintergrund

Etranacogen Dezaparvovec (nachfolgend EtranaDez) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von EtranaDez zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff EtranaDez in seiner Sitzung am 25. Juli 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 2. Mai 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. August 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

EtranaDez (Hemgenix®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [3]:

Zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Die empfohlene Dosis von EtranaDez ist eine Einzeldosis von 2×10^{13} Genomkopien/kg Körpergewicht. EtranaDez kann nur einmal verabreicht werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zu EtranaDez				
Studie CT-AMT-061-02 (= HOPE-B) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studie CT-AMT-061-01 ²⁾	Ja	Supportiv	Nein	Offene, einarmige Phase-IIb-Studie <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von nur 3 Patienten
Studien zu externen Kontrollen (Albutrepenonacog alfa)				
PROLONG-9FP	Nein	Supportiv	Nein	Siehe Kapitel 2.7

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZN: Zusatznutzen

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die offene, einarmige Phase-IIb-Studie mit 3 Patienten sowie der indirekte Vergleich gegenüber der externen Kontrolle Albutrepenonacog alfa (Studie PROLONG-9FP) als nicht für die Nutzenbewertung relevant erachtet (für die Begründung der Ablehnung des indirekten Vergleichs siehe Kapitel 2.7).

Zur Nutzenbewertung für EtranaDez herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu EtranaDez [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie CT-AMT-061-02 (HOPE-B) [4]
- Technical Report. EtranaDez Indirect Treatment Comparisons versus Recombinant Factor IX Products for Hemophilia B [2]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von EtranaDez im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie HOPE-B. Die Studie wird einschließlich der Intervention in den nachfolgenden Tabellen charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie HOPE-B

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Offene, einarmige, multizentrische, multinationale Phase-III-Studie bei Männern mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von EtranaDez (Einzeldosis) vs. Behandlung mit einer FIX-Prophylaxe-Therapie im Vorher-Nachher-Vergleich <p>Studienperioden (Gesamtdauer ca. 5,5 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningperiode <ul style="list-style-type: none"> ○ Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ○ Training des Gebrauchs des e-Tagebuches zur Dokumentation der FIX-Ersatz-Therapie und Blutungsepisoden ○ Vor Start der Lead-In-Periode: Wash-out von 3 Tagen für FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit bzw. 10 Tagen für FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit • Lead-In-Periode (mindestens 26 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Anwendung und Dokumentation der FIX-Prophylaxe-Therapie ○ Dokumentation der Blutungsepisoden • Behandlungs- und Post-Treatment-Periode (52 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Einmalige Verabreichung der Studienmedikation ○ Einjährige Nachbeobachtung • Langzeit-Follow-up-Periode (4 Jahre) <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Das Studienende wird für März 2025 erwartet.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer ≥ 18 Jahre • Kongenitale Hämophilie B mit bekanntem schwerem oder mittelschwerem FIX-Mangel ($\leq 2\%$ des normalen zirkulierenden FIX), der mit einer kontinuierlichen FIX-Prophylaxe behandelt wird • Vorangegangene Behandlung mit Faktor-IX-Protein für > 150 Tage • Stabile FIX-Prophylaxe-Behandlung seit mindestens 2 Monaten vor Screening • Studienteilnehmer sind in der Lage, das Tagebuch während der Lead-In-Periode unabhängig, genau und rechtzeitig auszufüllen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • FIX-Inhibitoren in der Anamnese • Positiver FIX-Inhibitor-Test zum Screening und am Ende der Lead-In-Periode • Anormale Laborbefunde zum Screening und am Ende der Lead-In-Periode: <ol style="list-style-type: none"> a) ALT $> 2 \times$ ULN (i.e., upper limit of normal; ULN) b) AST $> 2 \times$ ULN c) Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN (außer bei Gilbert Disease) d) Alkalische Phosphatase $> 2 \times$ ULN e) Kreatinin $> 2 \times$ ULN • Positiver serologischer Test auf HIV zum Screening und am Ende der Lead-In-Periode • Hepatitis-B- oder -C-Infektion zum Screening • Bekannte Gerinnungsstörung außer Hämophilie B • Thrombozytopenie zum Screening und am Ende der Lead-In-Periode • Bekannte schwere Infektionen oder andere signifikante unkontrollierte Begleiterkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Nieren-, Leber-, Herz-Kreislauf-, hämatologische, gastrointestinale, endokrine, pulmonale, neurologische, zerebrale oder psychiatrische Erkrankungen, Alkoholismus, Drogenabhängigkeit oder andere psychische Störungen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals die Einhaltung des Protokolls oder den Grad der Verträglichkeit des Prüfpräparats beeinträchtigen können

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte medizinische Zustände, die die beabsichtigte Transduktion des Vektors und/oder die Expression und Aktivität des Proteins erheblich beeinträchtigen können, einschließlich, aber nicht beschränkt auf <ol style="list-style-type: none"> a) Disseminierte intravasale Gerinnung b) Gesteigerte Fibrinolyse c) Fortgeschrittene Leberfibrose • Bekannte allergische Reaktion oder Anaphylaxie auf FIX-Präparate in der Vorgeschichte • Bekannte Allergie gegen Kortikosteroide in der Vorgeschichte • Bekannte unkontrollierte Allergien/Überempfindlichkeiten gegen einen Bestandteil des Prüfpräparats • Bekannter medizinischer Zustand, der eine chronische Verabreichung von Steroiden erfordert • Frühere Gentherapie-Behandlung
Intervention und Zahl der Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: N = 75 • Einschluss in Lead-In-Periode: N = 67 • Behandlung mit EtranaDez: N = 54
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 33 Zentren (17 in den USA, 13 in der EU und 3 in Großbritannien)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn (Einschluss des 1. Patienten): 27.06.2018 • Studienende: ausstehend <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche-26- und Woche-52-Datenschnitte für Interimsanalysen zur endogenen FIX-Aktivität • 18-Monate-Datenschnitt: Daten bis 31. August 2021 plus teilnehmerspezifische Monat-18-Visite (Studienbericht vom 21.02.2022) • 2-Jahres-Datenschnitt: Daten bis 28. Februar 2022 plus teilnehmerspezifische Monat-24-Visite (Studienbericht vom 20.06.2022)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Blutungsrate <p>Sekundäre Endpunkte und explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endogene FIX-Aktivität • Annualisierter FIX-Ersatztherapie-Verbrauch • Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie • Anteil der Patienten frei von zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe • Rate an Spontanblutungen • Rate an Gelenkblutungen • Auftreten (und Auflösung) neuer Zielgelenke und Auflösung bereits vorhandener Zielgelenke • Anteil der Patienten ohne Blutungen • International Physical Activity Questionnaire (iPAQ) • EQ-5D-VAS • FIX-Proteinspiegel • Hemophilia Joint Health Score (HJHS) • Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) • Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Hemophilia Activities List (HAL) • Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) • Rate traumatischer Blutungsereignisse <p>Laborparameter/Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Anti-AAV5-Antikörper (gesamt [IgM und IgG], neutralisierende Antikörper) • AAV5-Kapsid-spezifische T-Zellen • Anti-FIX-Antikörper • FIX-Inhibitoren • Weitere Laborparameter (z. B. hämatologische und serumchemische Parameter, ALT/AST-Level und Kortikosteroid-Verwendung zur ALT/AST-Erhöhung, Vektor-DNA, inflammatorische Marker, Alpha-Fetoprotein) <p>Substudienendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient Reported Outcomes, Burdens, and Experiences (PROBE) • Joint Tissue Activity and Damage Exam (J.A.D.E)

Abkürzungen: AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensions-Fragebogens; FIX: Faktor IX; ULN: upper limit of normal; UE: unerwünschte Ereignisse.

Protokolländerungen

Aus den Protokolländerungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Aspekte.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie HOPE-B

Intervention
<p>Lead-In-Periode Kontinuierliche Prophylaxe-FIX-Ersatztherapie ¹⁾</p>
<p>Behandlungsperiode EtranaDez</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmaldosis von 2×10^{13} Genomkopien/kg Körpergewicht (entspricht 2 ml EtranaDez/kg Körpergewicht) • Verabreicht als intravenöse Infusion • Gründe für den Therapieabbruch waren im Protokoll definiert ²⁾
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation nach EtranaDez-Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Gentherapie • Chronische Anwendung von Steroiden (oral und/oder inhalativ) • Für alle bekannten hepatotoxischen Arzneimittel sollten andere Alternativen in Betracht gezogen werden. Wenn möglich, sollten die Patienten nach der EtranaDez-Behandlung alle hepatotoxischen Medikamente absetzen.
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche FIX-Prophylaxebehandlung in den ersten Wochen nach der EtranaDez-Behandlung unter regelmäßiger Erhebung der FIX-Aktivität während der Post-Treatment-Visiten <ul style="list-style-type: none"> ○ Absetzen der kontinuierlichen FIX-Prophylaxe, wenn FIX-Aktivität $\geq 5\%$; weiteres Management basierend auf ärztlicher Einschätzung und Patientenpräferenz

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> ○ Fortsetzung bzw. Wiederaufnahme der kontinuierlichen FIX-Prophylaxe kann in Betracht gezogen werden, wenn die endogene FIX-Aktivität an ≥ 2 aufeinanderfolgenden Labor-messungen zwischen 2 und 5 % liegt. ○ Fortsetzung bzw. Wiederaufnahme der kontinuierlichen FIX-Prophylaxe bei FIX-Aktivitätswerten < 2 % ● Zusätzliche FIX-Bedarfbehandlung und/oder intermittierende FIX-Prophylaxebehandlung kann, wenn nötig, gegeben werden ● Prednisolon zur Behandlung eines Transaminaseanstiegs (im Protokoll definiert)

¹⁾ Kontinuierliche FIX-Prophylaxebehandlung war definiert als die Absicht, mit einer a priori festgelegten Häufigkeit von Infusionen (z. B. zweimal wöchentlich, einmal alle 2 Wochen usw.), die in den medizinischen Unterlagen dokumentiert war, zu behandeln.

²⁾ Die protokolldefinierten Gründe für den Abbruch der Gentherapie umfassten das Auftreten von UE, die Entscheidung des Prüfpersonals, die Entscheidung des Patienten und Lost-to-Follow-up.

Abkürzungen: FIX: Faktor IX; UE: unerwünschte Ereignisse.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie HOPE-B

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Tod jeglicher Ursache	Mortalität	Ja	Ja
Blutungsereignisse ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja
FIX-Aktivität		Ja	Nein ²⁾
FIX-Ersatztherapie		Ja	Nein
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Schmerz mittels BPI		Nein	Ja
Funktionelle Beeinträchtigungen mittels HAL		Nein	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hem-A-QoL	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Es liegen umfangreiche Operationalisierungen zur Auswertung von Blutungsereignissen vor. Diese sind im Einzelnen in Kapitel 2.3.2 beschrieben und bewertet. Primärer Endpunkt war definiert als ABR.

²⁾ Die Ergebnisse dieses Endpunktes sind ergänzend im Anhang abgebildet.

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; BPI: Brief Pain Inventory; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des Fragebogens European Quality of Life 5-Dimension; FIX: Faktor IX; HAL: Hemophilia Activities List; Hem-A-QoL: Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults.

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität / Tod jeglicher Ursache

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Jeder im Studienverlauf aufgetretene Todesfall unabhängig der Ursache wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung, welche bis zum Studienende erfolgte, erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Gesamtmortalität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Blutungsereignisse

Der Endpunkt Blutungsereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zu Blutungsereignissen liegen Auswertungen zu folgenden Operationalisierungen vor:

- Annualisierte Blutungsrate (ABR)
 - Alle Blutungen
 - Spontane Blutungen
 - Traumatische Blutungen
 - Gelenkblutungen
- Patienten ohne Blutungen
- Neu auftretende Zielgelenke
- Auflösung von bestehenden Zielgelenken

Datenerhebung:

Die Dokumentation von Blutungen erfolgte durch die Patienten zum Screening, während der Lead-In-Periode und der Post-Treatment-Periode in einem elektronischen Tagebuch (e-Diary). Während der Langzeit-Follow-up-Periode dokumentierten die Patienten die Blutungsereignisse in einem studienspezifischen Papiertagebuch (siehe unten).

Das e-Diary enthielt Fragen zu den folgenden Themen:

- Datum und Uhrzeit des Beginns der Blutungsperiode (Start und Stopp)
- Lokalisation und Art der Blutungsperiode
- Umstände der Blutungsperiode: spontan, traumatisch, medizinisch/zahnärztlich/andere Verfahren, unbekannte Ursache
- Lokalisation der Blutung
- Blutungsart (Gelenkblutung, Muskelblutung, innere Blutung, oberflächliche Blutung)
- Mit der Blutungsperiode assoziierte Symptome
- Blutungsschwere
- Durchgeführte Tests

- Behandlung der Blutungsepisode mit FIX und Ansprechen auf diese Behandlung
- Andere Behandlung als FIX (z. B. Schmerzmedikation, Erholung)

Der Zeitraum zwischen Screening und dem Beginn der Lead-In-Phase diente als Trainingsphase, nach der eventuelle Probleme bei der Erfassung von e-Diary-Daten vom Studienpersonal mit dem Patienten überprüft und bewertet wurden. Gemäß Angaben im Modul 4 des Dossiers sollten mehrere integrierte Alarmer die Patienten daran erinnern, das e-Diary zu Hause zu führen.

Die Informationen aus dem e-Diary wurden automatisch in das eCRF geladen. Das Prüfpersonal sollte die Einträge zu den Blutungsepisoden aus dem e-Diary mindestens innerhalb von 72 Stunden bestätigen. Das Prüfpersonal hatte dafür die Möglichkeit, zusätzliche Informationen durch telefonischen Kontakt oder in einer Visite zu erheben. Wenn ein Patient nicht in der Lage war, die Eintragung im e-Diary vorzunehmen, konnte das Studienpersonal die Informationen im eCRF erfassen, sofern der Patient ausreichende Angaben zur Verfügung stellte.

Mit dem während der Langzeit-Follow-up-Periode eingesetzten Papiertagebuch wurden Informationen zu den gleichen Themen wie mit dem e-Diary erhoben. Patienten sollten das Papiertagebuch zu jeder Visite des Langzeit-Follow-ups, welche alle 6 Monate durchgeführt werden, mitbringen, damit das Studienpersonal die seit der letzten Studienvisite neu hinzugekommenen Informationen erfassen konnte. Im Falle einer Blutung zwischen den Studienvisiten sollten sich die Patienten zusätzlich sofort mit dem Prüfpersonal in Verbindung setzen.

Zielgelenke wurden definiert als 3 oder mehr spontane Blutungsepisoden in einem einzelnen Gelenk innerhalb eines zusammenhängenden 6-Monats-Zeitraums. Identifizierte Zielgelenke mit ≤ 2 spontanen Blutungsepisoden innerhalb eines zusammenhängenden 12-Monats-Zeitraums wurden als aufgelöst betrachtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von Blutungsereignissen ist grundsätzlich patientenrelevant.

Die Erhebung von Blutungsereignissen anhand von Patiententagebüchern wird im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) grundsätzlich als ein valides Erhebungsvorgehen erachtet. Limitationen in der Validität ergeben sich jedoch aus dem Wechsel der Erhebungsmethodik vom e-Diary zum Papiertagebuch nach Beendigung der Post-Treatment-Periode (Monat 12). Eine unterschiedliche Compliance der Patienten beim Ausfüllen der verschiedenen Tagebücher und damit eine eingeschränkte Validität der Daten kann nicht ausgeschlossen werden. Es konnten keine Informationen zur Datenvollständigkeit der Tagebücher bzw. Angaben zu fehlenden Werten identifiziert werden. Der Einfluss fehlender Werte kann daher nicht beurteilt werden. So bestehen Unsicherheiten, ob es sich bei Tagen ohne Dokumentation einer Blutung tatsächlich um blutungsfreie Tage oder um fehlende Werte handelt. Das gilt vor allem für die Langzeit-Follow-up-Periode, bei der das Papiertagebuch verwendet wurde, für die eine schlechtere Compliance der Patienten wahrscheinlicher erscheint.

FIX-Aktivität

Der Endpunkt FIX-Aktivität wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Als Parameter für die Therapiesteuerung wird die endogene FIX-Aktivität aber ergänzend im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Operationalisierung des Endpunktes umfasst im Modul 4 des Dossiers sowohl die endogene FIX-Aktivität als auch den FIX-Proteinspiegel.

Für beide Parameter wurden Blutproben im Zentrallabor analysiert. Die Blutproben wurden jeweils zu einem Zeitpunkt genommen, an dem das Erreichen des Talspiegels der FIX-Aktivität für den Patienten erwartet wurde. Für Patienten mit kontinuierlicher Routineprophylaxe wurden die Studienvisiten so gelegt, dass sie am selben Tag wie die Verabreichung der Routineprophylaxe stattfanden. Die Blutentnahme erfolgte zu diesen Studienvisiten jeweils direkt vor der Verabreichung der Routineprophylaxe. Für den Fall, dass ein Patient eine zusätzliche Behandlung mit FIX-Ersatztherapie benötigte, konnten die Studienvisiten verschoben werden (innerhalb der für die Studienvisiten vorgesehenen Zeitfenster).

Die endogene FIX-Aktivität wurde mit einem activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)-basierten Einstufen-Assay und einem chromogenen Assay bestimmt, wobei die vorliegenden Auswertungen auf den Ergebnissen des aPTT-basierten Einstufen-Assays basieren.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei der endogenen FIX-Aktivität und dem FIX-Proteinspiegel handelt es sich um Laborparameter, die als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt werden. Jedoch ist die endogene FIX-Aktivität ein Parameter für die Therapiesteuerung, anhand dessen in der klinischen Praxis die Notwendigkeit der Langzeitprophylaxe eingeschätzt wird.

Validität

Basierend auf den Empfehlungen der Leitlinie der World Federation of Hemophilia 2020 [7] wird der Einstufen-Assay für die Bestimmung der FIX-Aktivität als geeignet bewertet.

FIX-Ersatztherapie

Der Endpunkt wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für den Endpunkt liegen folgende Operationalisierungen vor:

- Anteil der Patienten mit Verwendung von FIX-Ersatztherapie
- Annualisierter Faktorverbrauch
- Annualisierte Infusionsrate der FIX-Ersatztherapie
- Anteil der Patienten ohne Verwendung an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe

Die Dokumentation der Verwendung der FIX-Ersatztherapie erfolgte durch die Patienten in einem e-Diary bzw. Papiertagebuch analog der Blutungsereignisse. FIX-Ersatztherapien aufgrund invasiver Prozeduren wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

Die Rückkehr zu zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe wurde definiert als „Kontamination“ mit exogenem FIX für mindestens 80 % der Zeit innerhalb eines zusammenhängenden 3-Monats-Zeitraums ab Beginn des Monats 7 der Post-Treatment-Periode.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt bildet Dosen und/oder Applikationshäufigkeiten ab, welche nicht per se patientenrelevant sind. Sollten diesbezügliche Elemente relevant für Patienten sein, so sollte sich dies in den Endpunktkategorien Sicherheit, Lebensqualität und/oder Morbidität widerspiegeln. Jedoch kann eine langfristige Vermeidung regelmäßiger Prophylaxe oder Bedarfsbehandlungen mit Gerinnungsfaktor-Präparaten patientenrelevant sein, sofern dadurch andere Endpunkte (z. B. Blutungsrate) nicht negativ beeinflusst werden.

Der Anteil der Patienten ohne Verwendung an zuvor verschriebener kontinuierlicher Routineprophylaxe stellt keine geeignete Operationalisierung zur langfristigen Vermeidung von FIX-Ersatztherapie dar, da sie sich zum einen nur auf die FIX-Prophylaxe bezieht, die Bedarfsbehandlung nicht betrachtet und eine Verwendung von exogenem FIX in weniger als 80 % der Zeit innerhalb eines zusammenhängenden 3-Monats-Zeitraums unberücksichtigt lässt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mit der visuellen Analogskala des Fragebogens European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) schätzen Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Ein Wert von 0 entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

In der Studie wurden die Fragebögen ausgefüllt, bevor andere Untersuchungen oder Prozeduren durchgeführt wurden. Die Fragebögen sollten unter Aufsicht eines qualifizierten Studienteammitglieds ausgefüllt und dem Patienten nicht zum Ausfüllen nach Hause geschickt werden. Die Reihenfolge des Ausfüllens der verschiedenen PRO-Fragebögen war festgelegt (EQ-5D-VAS, iPAQ, WPAI, BPI-SF, HAL und Hem-A-QoL). Im Falle des Auftretens einer Blutung innerhalb von 2 Wochen vor einer geplanten Visite, bei der Fragebögen ausgefüllt werden sollten, sollte die Visite neu terminiert werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits für verschiedene Indikationen bewertet. Das Instrument wird auch im vorliegenden AWG als valide eingeschätzt.

Schmerzen mittels Brief Pain Inventory - Short Form

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie HOPE-B wurde mithilfe des patientenberichteten BPI-SF der Schweregrad der Schmerzen und das Ausmaß der dadurch erlebten Beeinträchtigung im täglichen Leben erfasst.

Der Fragebogen umfasst 15 Items. 11 Items werden den Domänen Schmerzintensität (4 Items) und Beeinträchtigung durch den Schmerz (7 Items) zugeordnet. Die Items werden auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen bzw. keine Beeinträchtigung) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen bzw. stärkste Beeinträchtigung) beantwortet. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 24 Stunden. Die übrigen 4 Items des Fragebogens erfassen das Vorhandensein und die Lokalisation von Schmerzen sowie den Einsatz und die Wirksamkeit von Schmerzmedikation.

Die Domänenwerte werden als Mittelwerte der enthaltenen Items berechnet. Die Bildung eines Gesamtwerts ist nicht vorgesehen.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte analog zur EQ-5D-VAS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Schmerzen und die dadurch verursachten Beeinträchtigungen des täglichen Lebens sind patientenrelevant. Die Validität des Messinstruments BPI-SF wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im vorliegenden AWG als valide eingeschätzt.

Funktionelle Beeinträchtigungen mittels Hemophilia Activities List

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die HAL ist ein patientenberichteter Fragebogen, die den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei Erwachsenen misst [9,10]. Der Fragebogen besteht aus 42 Items, die in 7 Domänen aufgeteilt werden und jeweils spezifische Schwierigkeiten aufgrund von Hämophilie erfragen können („Hatten Sie im letzten Monat aufgrund Ihrer Hämophilie irgendwelche Schwierigkeiten mit ...“):

- Liegen/Sitzen/Knien/Stehen (8 Items),
- Funktionen der Beine (9 Items),
- Funktionen der Arme (4 Items),
- Nutzung von Transportmitteln (3 Items),
- Selbstpflege (5 Items),
- Tätigkeiten im Haushalt (6 Items),
- Freizeitaktivitäten (7 Items)

Antworten für einzelne Items werden i. d. R. auf einer 6-stufigen Skala angegeben (unmöglich (1), immer (2), meistens (3), manchmal (4), selten (5), nie (6)). Für einzelne Items kann „nicht zutreffend“ angegeben werden. Der Bezugszeitraum für die HAL ist der letzte Monat.

Es können 3 Komponentenscores als auch ein zusammenfassender Score gebildet werden, deren Berechnung gemäß Studienplanung vorgesehen war:

- Komponentenscore Aktivitäten für obere Extremitäten (9 Items),
- Komponentenscore Grundlegende Aktivitäten für untere Extremitäten (6 Items),
- Komponentenscore Komplexe Aktivitäten für untere Extremitäten (9 Items),
- HAL-Gesamtscore (42 Items).

Zur Berechnung der Scores werden die Rohwerte erst rekodiert und dann normalisiert. Die resultierenden normalisierten Scores haben Werte zwischen 0 (schlechtest möglicher Zustand) und 100 (bestmöglicher Zustand) [8].

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte analog zur EQ-5D-VAS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Einschränkungen in den funktionellen Fähigkeiten sind patientenrelevant.

Validität

Die Validität des Instrumentes wurde bereits in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im AWG der Hämophilie A bewertet. Unter Berücksichtigung, dass Untersuchungen u. a. zu Änderungssensitivität, Test-Retest-Reliabilität oder Boden- und Deckeneffekten bisher noch nicht vorliegen, weist die HAL akzeptable bis gute Gütekriterien für den Gesamtscore und die 3 Komponentenscores auf [9,10].

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Hemophilia-Specific Quality of Life Index

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Hämophilie. Der Fragebogen besteht aus 46 Items, die in 10 Domänen unterteilt werden können:

- Physische Gesundheit
- Gefühle/Wohlbefinden
- Selbstbild des Patienten
- Sport und Freizeit
- Arbeit und Schule
- Umgang mit der Hämophilie
- Einfluss der Behandlung
- Gedanken über die Zukunft
- Familienplanung
- Partnerschaft und Sexualität

Der Bezugszeitraum für den Fragebogen umfasst die letzten 4 Wochen.

Antworten werden auf einer Skala von 0 („niemals“) bis 5 („immer“) angegeben, die auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert werden. Neben einem Gesamtscore werden Domänenscores gebildet, für welche ein Mittelwert über die Items der Domäne errechnet wird. Höhere Werte weisen auf eine geringere Lebensqualität hin.

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte analog zur EQ-5D-VAS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Messinstrumentes Hem-A-QoL wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im vorliegenden AWG als valide eingeschätzt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Testperson, die das Prüfpräparat verabreicht bekam, unabhängig davon, ob es im kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel stand oder nicht. Ein UE konnte jedes nachteilige und unerwünschte Symptom (z. B. auch ein abnormaler Laborbefund) oder jede Erkrankung sein, die zeitlich mit der Verwendung oder Verabreichung des Arzneimittels verbunden war. Die Definition umfasst auch Medikationsfehler und Anwendungen, die nicht im Protokoll vorgesehen sind, einschließlich des Missbrauchs des Produkts.

In folgenden Situationen wurden Ereignisse nicht als UE gewertet:

- Medizinischer oder chirurgischer Eingriff, z. B. Endoskopie, Appendektomie (der Zustand, der zu dem Eingriff führt, wird als UE gewertet)
- Erwartbare tägliche Schwankungen von vorbestehenden Krankheiten oder Zuständen, welche zu Beginn der Studie festgestellt wurden und sich nicht während der Studie verschlimmerten
- Krankheiten, für die geplante Eingriffe einschließlich Hospitalisierungen zum Zeitpunkt des Screenings dokumentiert waren, es sei denn, die entsprechende Krankheit hat sich im Studienverlauf verschlechtert
- Begleiterkrankungen, die während der Screenings festgestellt wurden (Wenn sich jedoch die Symptome dieser Erkrankung(en) verschlimmern und/oder schwerwiegend werden, werden diese Ereignisse als UE bzw. SUE berichtet)

Die UE wurden gemäß der aktuellen Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version (24.1) kodiert. Der Schweregrad der UE wurde vom klinischen Prüfpersonal klassifiziert in:

- Mild: Jedes UE, das üblicherweise vorübergehend ist und nur eine Therapie oder eine therapeutische Intervention in geringem Ausmaß erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt üblicherweise nicht die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Moderat: Jedes UE, das üblicherweise mit einer spezifischen therapeutischen Intervention gelindert werden kann. Das Ereignis beeinträchtigt die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens und führt zu Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder permanentes Risiko für einen Schaden dar.
- Schwer: Jedes UE, das normale Aktivitäten des täglichen Lebens behindert, sich signifikant auf den klinischen Zustand auswirkt oder eine intensive therapeutische Intervention benötigt.

Schwerwiegende UE (SUE) wurden als Ereignisse definiert, die

- tödlich oder lebensbedrohlich sind,
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen,
- zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit führen

- einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen,
- vom Prüfpersonal als medizinisch bedeutsam eingestuft werden (Ereignisse, die nicht zu der oben aufgeführten Ereignisse führen, aber den Studienteilnehmenden gefährden oder einer Intervention bedürfen, um die oben genannten Ereignisse zu verhindern)

UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Notification)

Die folgenden UE und SUE wurden separat betrachtet und gemeldet, da diese als besonders sicherheitsrelevant gelten oder bei der Anwendung von Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) und gentherapeutischen medizinischen Produkten von besonderer Bedeutung sind:

- UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des Prüfpräparats standen
- Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen
- Unerwartete Reaktionen (z. B. Hypersensitivität, immunologische Reaktionen, toxische Reaktionen oder andere Reaktionen, die als Folge einer Veränderung der Bauweise oder Funktion des Vektors resultieren [z. B. die Erzeugung eines replikationsfähigen Virus])
- UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen (einschließlich fehlender Wirksamkeit)
- UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen (z. B. Immunsuppression)
- UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Prüfproduktes war oder für dessen Applikation verwendet wurde
- Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung

Zusätzlich wurden für die Erkrankung spezifische Parameter der Immunantwort, einschließlich Werte bezüglich der Bildung von Antikörpern, erhoben:

- FIX-Inhibitoren
- Anti-FIX-Antikörper
- Anti-AAV5-Antikörper (NAb)
- AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell-Antwort

UE wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende erhoben. Die Auswertungen erfolgten getrennt nach Studienperiode.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet und die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE Ereignisse der Grunderkrankung umfassen können (z. B. Verschlechterung des Zustandes).

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie HOPE-B

Studienperiode	Screening	Lead-In			Behandlung	Post-Treatment			Langzeit-Follow-up							
		L1	L2–Lx	L-final		F1–F12	F13–F20	F-final	LTF1	LTF2	LTF3	LTF4	LTF5	LTF6	LTF7	LTF8
Visite	S	L1	L2–Lx	L-final	D	F1–F12	F13–F20	F-final	LTF1	LTF2	LTF3	LTF4	LTF5	LTF6	LTF7	LTF8
Zeitpunkt	Tag -28	0	Mo 2–Mo x: alle 2 Monate		0	Wo 1–12: wöchentlich	Mo 4–Mo 11: monatlich	Mo 12	Mo 18	Mo 24	Mo 30	Mo 36	Mo 42	Mo 48	Mo 54	Mo 60
Todesfälle	kontinuierlich															
Blutungen	kontinuierlich ¹⁾															
FIX-Aktivität ²⁾		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EQ-5D-VAS	x		nur Mo 4	x			nur Mo 6	x		x		x		x		x
BPI-SF	x		nur Mo 4	x			nur Mo 6	x		x		x		x		x
HAL	x		nur Mo 4	x			nur Mo 6	x		x		x		x		x
Hem-A-QoL	x		nur Mo 4	x			nur Mo 6	x		x		x		x		x
UE	kontinuierlich ³⁾															

¹⁾ Während Lead-In-Periode und Post-Treatment-Periode erfolgt die Erhebung mittels e-Diary und im Langzeit-Follow-up mittels Papiertagebuch.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

³⁾ Im Langzeit-Follow-up fanden die Visiten alle 6 Monate statt, jedoch sollte mindestens vierteljährlich ein Kontakt zwischen Prüfpersonal und Patient stattfinden, um das Auftreten von UE zu überwachen.

Abkürzungen: BPI: Brief Pain Inventory; D: Dosis; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; F: Follow-up; FIX: Faktor IX; HAL: Hemophilia Activities List; Hem-A-QoL: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; L: Lead-In; LTF: Longterm Follow-up; Mo: Monat; S: Screening; UE: Unerwünschte Ereignisse; Wo: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Prädefinierte Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS)-Population: umfasst alle Patienten, die in die Lead-In-Periode eingetreten sind, EtranaDez erhalten haben und für die mindestens eine Bewertung für einen Wirksamkeitsendpunkt nach EtranaDez-Behandlung vorliegt.
- Sicherheits-Population: Die Sicherheitspopulation für den Studienzeitraum nach der EtranaDez-Behandlung besteht aus allen Patienten, die EtranaDez erhalten haben, unabhängig von etwaigen Protokollabweichungen.
- Per-Protocol-Population: umfasst alle Patienten der FAS-Population, die während der Lead-In-Periode eine stabile und adäquate Prophylaxe einhielten, mindestens über 18 Monate die Beurteilungen zur Wirksamkeit absolviert haben und keine erheblichen Protokollabweichungen aufwiesen, die sich auf die Interpretation der Wirksamkeit auswirken.

Die im Modul 4 des Dossiers dargestellten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden in einer post-hoc definierten mITT-Population bestehend aus 52 Patienten durchgeführt. Diese mITT-Population wurde definiert als Patienten der Studie HOPE-B, die die vollständige Dosis EtranaDez gemäß Fachinformation erhalten und erfolgreich ihre FIX-Routineprophylaxe beendet hatten. Die beiden aus den Analysen ausgeschlossenen Patienten sprachen gemäß Angaben in Modul 4 auf die Behandlung nicht an und erhielten weiterhin eine prophylaktische FIX-Ersatztherapie (ein Patient erhielt aufgrund des Auftretens von UE nur eine EtranaDez-Teildosis von < 10 % der zugelassenen Dosis; der andere Patient hatte mit 1 : 3212 einen massiv erhöhten Titer neutralisierender Anti-AAV5-Antikörper). Mit der mITT-Population geht eine Selektion von Patienten einher, die auf die Therapie angesprochen haben. Daher wird diese Analysepopulation als nicht methodisch adäquat bewertet. Die Analysen in Modul 4 des Dossiers, die in dieser Population durchgeführt wurden, werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung werden die FAS- und Sicherheitspopulation berücksichtigt.

Datenschnitte

Die primäre Analyse bezieht sich auf den 18-Monate-Datenschnitt vom 31. August 2021 (Studienbericht vom 21.02.2022). In einem Amendment des Studienberichts wurde der 2-Jahres-Datenschnitt vom 28. Februar 2022 ausgewertet. Dieser Datenschnitt wurde gemäß Angaben im Modul 4 des Dossiers im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Wunsch der EMA als ein weiterer Datenschnitt durchgeführt. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die finale Analyse wird anhand des 5-Jahres-Datenschnitts erfolgen. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf den 2-Jahres-Datenschnitt.

Analysen zu den in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkten

Die im SAP präspezifizierten Analysen für den intraindividuellen Vergleich zwischen Lead-In-Periode und der Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung werden nicht herangezogen (siehe Begründung in Kapitel 2.6). In der Nutzenbewertung werden die unkontrollierten Daten der Nachbeobachtungsperiode bis Monat 24 berücksichtigt.

Blutungsereignisse

In den Auswertungen der Blutungsereignisse wurden mit Ausnahme von Sensitivitätsanalysen die Blutungsereignisse unabhängig der Bestätigung durch das Prüfpersonal berücksichtigt.

Die präspezifizierten Auswertungen zu den Blutungsereignissen nach der EtranaDez-Behandlung beziehen sich auf den Beobachtungszeitraum (Zeit unter Risiko) ab Monat 7 nach der EtranaDez-Infusion bis Monat 18 bzw. Monat 24. Für die primäre Analyse der ABR ging nach einem Gebrauch eines exogenen FIX in der Nachbeobachtungsperiode die Personenzzeit von 5 Halbwertzeiten des FIX (sog. kontaminierter Zeitraum) nicht in den Beobachtungszeitraum ein. Die Blutungsereignisse wurden jedoch unabhängig vom Auftreten in einem kontaminierten Zeitraum in der Analyse berücksichtigt.

Der Ausschluss der ersten 6 Monate Beobachtungszeit nach EtranaDez-Behandlung aus den Analysen wird in den Studienunterlagen damit begründet, dass sich die Beurteilung der Gentherapie-Effekte auf Blutungen auf einen Zeitraum nach vollständigem Wirkungseintritt (ab stabiler FIX-Expression) beziehen sollte. Dieser Argumentation wird nur zum Teil gefolgt. Da alle Blutungen für die Betroffenen relevant sind und je nach Lokalisation und Schwere auch zu dauerhaften Schäden führen, sollten alle nach der Gentherapie aufgetretenen Blutungen in den Auswertungen berücksichtigt werden.

Mit dem Modul 4 des Dossiers legte der pU zusätzlich Ergebnisse von Analysen vor, bei denen Blutungsereignisse ab der EtranaDez-Behandlung (Monat 0 bis Monat 18 bzw. 24) erfasst wurden. Diese Analysen beziehen sich mit Ausnahme einiger Sensitivitätsanalysen auf die post-hoc definierte mITT-Population. Diese wird als nicht sachgerecht bewertet (siehe oben), aufgrund dessen werden diese Analysen aus dem Modul 4 nicht herangezogen. Ausnahmen stellen folgende relevanten Sensitivitätsanalysen, die in der FAS-Population durchgeführt wurden, dar:

- ABR für alle Blutungen unter Berücksichtigung auch der kontaminierten Zeiträume in der Nachbeobachtungsperiode für die Zeit unter Risiko (Monat 0–24)
- ABR für alle mit exogenem FIX behandelten Blutungen (Monat 0–24)

Diese Analysen entsprechen (bis auf den Bezugszeitraum Monat 0–24) den prädefinierten Sensitivitätsanalysen.

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen in der FAS-Population, die sich auf Monat 0–24 beziehen, berücksichtigt. Sofern keine Auswertungen in der FAS-Population für diesen Beobachtungszeitraum vorliegen, werden die ABR für Monat 7–24 ergänzend abgebildet.

Die Rationale für den Ausschluss der sogenannten kontaminierten Zeiträume von 5 Halbwertzeiten eines FIX-Präparates aus der Zeit unter Risiko der Nachbeobachtungsperiode in den primären ABR-Analysen kann nicht nachvollzogen werden. Vor dem Hintergrund, dass zwar die in den ABR-Analysen eingegangene Zeit unter Risiko verkürzt wurde, aber die im kontaminierten Zeitraum aufgetretenen Blutungsereignisse berücksichtigt wurden, handelt es sich dabei jedoch um einen konservativeren Auswertungsansatz. Sofern keine Analysen vorliegen, die sich auf die komplette Nachbeobachtungszeit einschließlich der kontaminierten Zeiträume beziehen, werden die Analysen, in denen die kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko ausgeschlossen wurden, in der Nutzenbewertung herangezogen.

Patientenberichtete Endpunkte

Generell wurden Fragebögen, die innerhalb von 2 Wochen nach Auftreten einer Blutung ausgefüllt wurden, nicht in den Analysen berücksichtigt. Neben deskriptiven Auswertungen waren für die patientenberichteten Endpunkte Analysen im MMRM für den Vorher-Nachher-Vergleich prädefiniert.

Mit dem Dossier des pU wurden Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-VAS und des Hem-A-QoL vorgelegt. Diese Analysen werden aufgrund der gewählten Analysepopulation

(MITT-Population) nicht berücksichtigt. In der Nutzenbewertung werden die deskriptiven Auswertungen dargestellt.

FIX-Aktivität (ergänzend im Anhang dargestellt)

Als primäre Analyse wurde die „unkontaminierte“ endogene FIX-Aktivität ermittelt, für die nur die Blutproben aus der Nachbeobachtungsperiode, die außerhalb von 5 Halbwertzeiten der exogenen FIX-Anwendung gesammelt wurden (unkontaminierte Werte), berücksichtigt wurden. Für Patienten ohne unkontaminierte Werte in der Nachbeobachtungsperiode wurde der Baseline-Wert für die Imputation des fehlenden Wertes verwendet. Als Baseline-FIX-Aktivitätswerte wurden generell die in der Anamnese dokumentierten Hämophilie-Schweregrade verwendet: Wenn der Patient einen dokumentierten schweren FIX-Mangel aufwies (FIX-Plasmaspiegel < 1 %), wurde sein Baseline-FIX-Aktivitätswert mit 1 % imputiert. Bei einem dokumentierten mittelschweren FIX-Mangel (FIX-Plasmaspiegel \geq 1 % und \leq 2 %) wurde der Baseline-FIX-Aktivitätswert mit 2 % imputiert.

Die Rationale für die Imputation der Baseline-Werte ist nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen wird daher kritisch bewertet. Es werden nur die absoluten Werte zum Zeitpunkt Monat 24 ergänzend dargestellt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Fehlende Werte wurden nicht imputiert, sofern es nicht anders angegeben ist.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für folgende Subgruppen waren Subgruppenanalysen für die Endpunkte ABR, FIX-Aktivität, FIX-Ersatztherapie geplant:

- Alter: < 40 Jahre versus 40 bis < 60 Jahre versus \geq 60 Jahre
- Abstammung und/oder Ethnizität
- Keine Blutungen versus \geq 1 Blutung in der Lead-In-Periode
- Vorhandensein oder Abwesenheit von Zielgelenken zum Screening
- Neutralisierende Antikörper zu Baseline: positiv (Titer \geq untere Nachweisgrenze) versus negativ (Titer < untere Nachweisgrenze)
- HIV-Status: HIV-negativ versus HIV-positiv, kontrolliert (CD4+-Zahl > 200/ μ L) zu Baseline
- Vorgeschichte von Hepatitis B oder C zu Baseline
- Baseline Leber-Pathologie

Auf die Abbildung der Subgruppenergebnisse wird in der Nutzenbewertung, in der nur die Daten der Nachbeobachtungsperiode herangezogen werden, verzichtet. Die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse der Subgruppenanalysen beziehen sich nur auf den Beobachtungszeitraum Monat 7–24. Die im Modul 4 des Dossiers berichteten Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit werden aufgrund der gewählten Analysepopulation (MITT-Population) nicht berücksichtigt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird als hoch eingeschätzt.

2.6 Bewertung des intra-individuellen Vergleichs der Studie HOPE-B

Intra-individuelle Vergleiche sind generell mit einer hohen Unsicherheit behaftet, da aufgrund der fehlenden parallelen Kontrollgruppe unklar ist, ob die beobachteten Veränderungen auf die Intervention oder auf andere äußere Einflüsse, die sich ebenfalls ändern können, zurückzuführen sind. Der intra-individuelle Vergleich der Studie HOPE-B wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Gründe sind nachfolgend zusammenfassend dargelegt.

Das Design der Studie HOPE-B umfasst einen intra-individuellen Vergleich der momentan 2-jährigen Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung mit einer 6-monatigen Lead-In-Periode, in der eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe eingesetzt wurde. Es wurden 67 Patienten in die Lead-In-Periode eingeschlossen, wovon anschließend 54 Patienten mit der Gentherapie behandelt wurden. Die beobachteten Baselinecharakteristika der Lead-In-Population und der mit der Gentherapie Behandelten (Tabelle 7) waren im Wesentlichen vergleichbar. 8 der 13 nicht-behandelten Personen erfüllten gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien nicht die Voraussetzungen für eine Studienteilnahme. Weitere 5 Studienabbrüche erfolgten auf Wunsch des Patienten. Da die detaillierten Gründe für die Rücknahme der Einverständniserklärungen nicht vorliegen, kann das Risiko für Selektion nicht abschließend beurteilt werden.

Folgende Aspekte schränken die Validität dieses Vorher-Nachher-Vergleichs jedoch weiter ein: Ein wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die Beobachtungsdauer der Patienten in den Studienperioden. Während für die Einschätzung der EtranaDez-Behandlungseffekte Daten über 2 Jahre aus der Nachbeobachtungsperiode vorliegen, umfasste die Lead-In-Periode nur 6 Monate. Potentielle zeitliche Schwankungen von Effektmodifikatoren können in einem 6-monatigen Zeitraum nicht vollständig erfasst werden. Hier sind Änderungen im Verhalten oder Tätigkeiten der Patienten im Zeitverlauf denkbar. In Bezug auf die Auswertungen zu den Blutungsereignissen wird in diesem Zusammenhang die Extrapolation der innerhalb von 6 Monaten beobachteten Ereignisse auf ein Jahr für die annualisierten Blutungsraten kritisch bewertet. Darüber hinaus resultieren aus den Unterschieden in der Erhebung der Blutungsereignisse zwischen den Studienperioden weitere Unsicherheiten. In der Lead-In-Periode dokumentierten die Patienten die Blutungsereignisse in einem e-Diary. In der Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung wurde für die ersten 12 Monate ebenfalls das e-Diary und danach ein Papiertagebuch eingesetzt (siehe Kapitel 2.3.2), woraus Unsicherheiten bezüglich einer vollständigen Erfassung der Blutungen vor allem für die Nachbeobachtungsperiode resultieren.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus einer unzureichenden Definition der nicht-interventionellen Studienmedikation in der Lead-In-Periode, sodass diese Kontrollintervention nicht beurteilt werden kann. Außer der Angabe einer „kontinuierlichen FIX-Prophylaxe“ liegen keine weiteren Informationen vor. Insbesondere fehlen Informationen zur Art der eingesetzten Prophylaxe bzw. Wirkstoffe und Dosierungen sowie Angaben zu möglichen Studienvorgaben hinsichtlich Therapieanpassungen.

Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte im Vorher-Nachher-Vergleich auf den methodischen Limitationen des Studiendesigns beruhen und allein durch Verzerrungen zustande kommen (z. B. Rate Ratio von 0,25 ([95%-KI 0,17; 0,35]; $p < 0,0001$) für den Vergleich der annualisierten Blutungsrate der 24-monatigen Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung versus der 26-wöchigen Lead-In-Periode mit Berücksichtigung der gesamten Beobachtungszeit der Nachbeobachtung für die Zeit unter Risiko (einschließlich kontaminierter Zeiträume)).

2.7 Bewertung der indirekten Vergleiche zu EtranaDez

Der pU legte mit dem Dossier als supportive Evidenz die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs von EtranaDez gegenüber Albutrepenonacog vor, welcher im Rahmen eines Technical Reports zu indirekten Vergleichen von EtranaDez gegenüber 4 rekombinanten FIX-Präparaten durchgeführt wurde [2]. Dieser indirekte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein hohes Risiko für Selektionsbias aufgrund der gewählten Analysepopulation bereits innerhalb der Studie HOPE-B stellt eine wesentliche Limitation des indirekten Vergleichs dar. Ein weiterer relevanter Kritikpunkt bezieht sich auf die Confounderidentifikation einschließlich der fehlenden systematischen Recherche nach relevanten Faktoren sowie auf die Frage der Strukturgleichheit zwischen den verglichenen Populationen. Die zusammenfassende Bewertung des indirekten Vergleichs ist nachfolgend dargelegt.

Hintergrund zum indirekten Vergleich und Bewertung

In dem mit dem Dossier vorgelegten Technical Report [2] werden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator von EtranaDez gegenüber insgesamt 4 verschiedenen rekombinanten FIX-Präparaten beschrieben. Der Report wurde post-hoc erstellt ohne vorheriges Protokoll bzw. SAP. Die Auswahl der relevanten Vergleichsinterventionen (Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa, Nonacog alfa, Nonacog beta pegol) und den entsprechenden klinischen Studien basierte dabei auf einem systematischen Review von Davis et al. aus dem Jahr 2019 [5] zu der Fragestellung der Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa im Vergleich zu anderen rekombinanten FIX-Präparaten.

Der vorliegende indirekte Vergleich von EtranaDez gegenüber Albutrepenonacog wurde mittels der Methode Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) durchgeführt. Da für die anderen rekombinanten FIX-Präparate nur aggregierte Daten vorlagen, erfolgten für den Vergleich mit diesen Präparaten die Analysen anhand von Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC), welche vom pU aufgrund der niedrigeren Evidenzstufe nicht herangezogen wurden. Dieser Bewertung wird gefolgt. Die indirekten Vergleiche mittels MAIC auf Basis aggregierter Daten stellen keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar und werden als nicht valide eingeschätzt.

Der indirekte Vergleich gegenüber Albutrepenonacog mittels IPTW basiert auf den 2-Jahres-Daten zu EtranaDez der Studie HOPE-B und Daten der Zulassungsstudie PROLONG-9FP (= Studie CSL654_3001) zu Albutrepenonacog alfa. Es liegen Auswertungen zu ABR, dem Anteil an „Zero Bleedern“ und dem annualisierten Verbrauch an FIX-Präparaten vor.

Zur Identifikation potentieller Confounder wurde keine systematische Recherche durchgeführt. Vielmehr wurde von den Autoren des Technical Reports auf Basis der Eignungskriterien und Baseline-Charakteristika der in den 4 indirekten Vergleichen berücksichtigten Studien initial eine Liste an Faktoren erstellt, welche als prognostisch für die Outcomes bei schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B eingeschätzt wurden oder potenzielle Effektmodifikatoren darstellen. Ein Panel bestehend aus 5 klinischen Expertinnen bzw. Experten der Hämatologie (3 mit Zugehörigkeit zum pU und 2 Externe) wurde hinsichtlich der Vollständigkeit der gelisteten Faktoren befragt. Es liegen keine Informationen vor, ob und welche zusätzlichen Faktoren benannt wurden. Anschließend führten die 3 internen klinischen Expertinnen bzw. Experten ein Ranking der Faktoren hinsichtlich ihrer relativen Wichtigkeit getrennt für Blutungsereignisse, FIX-Verbrauch und patientenberichtete Endpunkte durch und ordneten dabei jeden Faktor in eine Reihenfolge von 1 bis x an. Es wird ausgeführt, dass danach die Ränge der Faktoren in Interviews mit den 2 externen Personen mit klinischer Expertise validiert wurden, wobei nähere Informationen zu diesem Schritt der Priorisierung der potentiellen Confounder nicht vorliegen. Sofern erforderlich, wurde die Rangfolge der

Faktoren auf der Grundlage des Feedbacks der externen Personen überarbeitet. Für die finalen endpunktspezifischen Ranglisten wurde der durchschnittliche Rang für jeden Faktor aus den Antworten der Befragten berechnet. Es liegen die finalen Ranking-Listen mit den 18 wichtigsten Faktoren vor. Von den Autoren des Technical Reports wird die Liste so interpretiert, dass diese 18 Faktoren als so wichtig eingestuft wurden, dass eine Anpassung bezüglich dieser Faktoren zwischen der Studie HOPE-B und der Studie PROLONG-9FP in Betracht gezogen werden sollte. Warum die Schwelle einer potentiellen Berücksichtigung bei den 18 am wichtigsten eingestuften Faktoren gezogen wurde bzw. ob mehr als 18 Faktoren von dem Expertenpanel genannt wurden, kann nicht nachvollzogen werden. Insgesamt wird das Vorgehen zur Confounder-Identifikation und -Priorisierung aufgrund der fehlenden systematischen Recherche und der unzureichenden Nachvollziehbarkeit beim Rankingprozess kritisch betrachtet. Die Berücksichtigung aller relevanten Confounder als Adjustierungsvariablen ist bei der Durchführung eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator notwendig, um die notwendige Strukturgleichheit zu erreichen. Das beschriebene Vorgehen zur Confounder-Identifikation stellt jedoch nicht sicher, dass nicht gemessene Faktoren als Confounder gleichermaßen in Betracht gezogen werden.

Von den 18 Faktoren, die für die Adjustierung in Betracht gezogen werden sollten, waren 3 Variablen (Prophylaxe als vorheriges FIX-Therapie-Regimen, > 150 Tage vorherige Exposition mit FIX-Protein und keine FIX-Inhibitoren in der Vorgeschichte) aufgrund der Studieneinschlusskriterien zu 100 % innerhalb und zwischen den Studien identisch, sodass keine Adjustierung notwendig war. Vor der Propensity-Score-basierten IPTW-Analyse wurde eine Anpassung der Populationen nach den Studieneinschlusskriterien Alter, ALT- und AST-Schwellenwert, welche sich zwischen den Studien unterschieden, durchgeführt (Matching on eligibility criteria) und aus der Studie PROLONG-9FP Personen im Alter von 12–17 Jahren, mit ALT > 2 ULN und mit AST > 2 ULN ausgeschlossen. Im Gegensatz zur Studie PROLONG-9FP erlaubten die Eignungskriterien der Studie HOPE-B den Einschluss von Personen > 65 Jahre und mit Hämophilie B in der Familienanamnese. Diese Kriterien wurden bei dem Matching on eligibility criteria nicht berücksichtigt, um die Zielpopulation und Stichprobengröße der Studie HOPE-B zu erhalten. In der multivariaten IPTW-Analyse der ABR wurden insgesamt 3 Confounder berücksichtigt (Schweregrad der Hämophilie B, vorherige ABR und Alter). Die Auswahl erfolgte basierend auf einer Abwägung bezüglich effektiver Stichprobengröße und Balance, d. h. die Hinzunahme weiterer Faktoren führte zu einer stärkeren Abnahme der effektiven Stichprobengröße im Vergleich zum Zugewinn an Balanciertheit. Eine Adjustierung für den an 4. Stelle gerankten Confounder Zielgelenke war aufgrund unterschiedlicher Definitionen zwischen den Studien nicht möglich. Da zudem größere Imbalancen (SMD > 0,2) für einige Faktoren auch nach IPTW-Gewichtung bestehen (z. B. für BMI, Dauer der diagnostizierten Hämophilie B, HIV-Status) kann insgesamt nicht davon ausgegangen werden, dass mit dem durchgeführten Vorgehen eine Strukturgleichheit erreicht werden kann.

Ein weiterer wesentlicher Kritikpunkt bezieht sich auf die definierte Analysepopulation für die Studie HOPE-B, in der die Auswertungen des indirekten Vergleichs durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Per-Protocol (mPP)-Population (Definition der Per-Protokoll-Population siehe Kapitel 2.4). Insgesamt wurden 3 Patienten der FAS-Population (N = 54) ausgeschlossen. Analog zur mITT-Population (siehe Kapitel 2.4) wurden für die mPP-Population 2 Personen nicht berücksichtigt, die nicht auf die Behandlung ansprachen. Eine weitere Person wurde ausgeschlossen, um die rechtlichen Beschränkungen hinsichtlich der Datennutzung und des Datenschutzes einzuhalten. Mit der mPP-Population erfolgte eine Selektion von Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben. Daher wird diese Analysepopulation als nicht adäquat bewertet.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Die Angaben zum Patientenfluss in der Studie HOPE-B sind nachfolgend abgebildet.

Tabelle 6: Allgemeine Angaben; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B	Studien- population
Einschluss in Lead-In-Periode, n	67
Abbruch der Lead-In-Periode, n (%)	13 (19,4)
Nicht-Erfüllen der Voraussetzungen für die Studienteilnahme entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien	8 (11,9)
Entscheidung des Patienten	5 (7,5)
Einschluss in Behandlungs- u. Posttreatment-Periode (mit EtranaDez behandelt) ¹⁾ , n (%)	54 (80,6)
Vollständige Dosis EtranaDez erhalten, n (%) ²⁾	53 (98,1)
Frühzeitiger Abbruch der Behandlung aufgrund von UE (Teildosis erhalten), n (%) ²⁾	1 (1,9)
Frühzeitiger Abbruch der Studie, n (%) ²⁾	2 (3,7)
UE	1 (1,9)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (1,9)
Mediane Beobachtungsdauer nach EntranaDez-Infusion (min; max)	k. A. ³⁾
Studie abgeschlossen, n	0

¹⁾ FAS-Population. Die FAS-Population ist im vorliegenden Fall mit der Sicherheitspopulation identisch (Definition siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden)

²⁾ %-Angabe bezogen auf FAS-Population

³⁾ Teilnahme an Monat-24-Visite: 52 von 54 Patienten (96,3 %)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Baseline-Charakteristika der in die Lead-In-Periode eingeschlossenen Patienten (N = 67) und die der behandelten Patienten (N = 54) sind in Tabelle 7 abgebildet.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B Patientencharakteristika	Lead-In-Population N = 67	EtranaDez N = 54 ¹⁾
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	42,8 (16,2)	41,5 (15,8)
Median (min; max)	38,0 (19; 78)	37,0 (19; 75)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	67 (100)	54 (100)
<i>Region, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>BMI in kg/m²</i>	N = 66	
Mittelwert (SD)	27,7 (5,4)	27,2 (5,1)
Median (min; max)	26,7 (21; 51)	26,2 (21; 51)
<i>Zeit seit Hämophilie-B-Diagnose (Jahre)</i>	N = 65	N = 53
Mittelwert (SD)	40,8 (15,7)	39,7 (15,0)
Median (min; max)	36,4 (18; 78)	34,3 (18; 74)

Studie HOPE-B Patientencharakteristika	Lead-In-Population N = 67	EtranaDez N = 54 ¹⁾
<i>Krankheitsschwere bei der Diagnose, n (%)</i>		
Schwer (FIX-Plasmaspiegel < 1 %)	56 (83,6)	44 (81,5)
Mittelschwer (FIX-Plasmaspiegel ≥ 1 % und ≤ 2 %)	11 (16,4)	10 (18,5)
<i>Familienmitglieder mit FIX-Inhibitoren in ihrer Anamnese, n (%)</i>		
Ja	10 (14,9)	8 (14,8)
Nein	56 (83,6)	45 (83,3)
Fehlende Angabe	1 (1,5)	1 (1,9)
<i>Blutungen im Jahr vor Screening, n (%)</i>		
Jegliche Blutungen	53 (79,1)	44 (81,5)
Gelenkblutungen	33 (49,3)	30 (55,6)
Spontane Blutungen	36 (53,7)	32 (59,3)
Traumatische Blutungen	26 (38,8)	20 (37,0)
Unbekannt (spontan oder traumatisch)	14 (20,9)	11 (20,4)
<i>Anzahl an Blutungsepisoden jeglicher Art im Jahr vor Screening, n (%)</i>		
0	14 (20,9)	10 (18,5)
1	11 (16,4)	9 (16,7)
2	14 (20,9)	10 (18,5)
3	8 (11,9)	8 (14,8)
4	4 (6,0)	4 (7,4)
5	2 (3,0)	2 (3,7)
6	2 (3,0)	2 (3,7)
7	2 (3,0)	2 (3,7)
8	3 (4,5)	2 (3,7)
10	1 (1,5)	0
11–15	4 (6,0)	3 (5,6)
> 20	2 (3,0)	2 (3,7)
<i>Art der FIX-Ersatztherapie vor dem Screening, n (%)</i>		
Prophylaktische Behandlung	67 (100)	54 (100)
On-Demand	5 (7,5)	4 (7,4)
<i>Aktuellste FIX-Therapie vor dem Screening, n (%)</i>		
Präparat mit verlängerter Halbwertszeit	40 (59,7)	31 (57,4)
Präparat mit Standardhalbwertszeit	27 (40,3)	23 (42,6)
<i>Baseline-Titer für Anti-AAV5-neutralisierende Antikörper²⁾, n (%)</i>		
< Nachweisgrenze (< 7)	33 (49,3)	33 (61,1)
≥ Nachweisgrenze und < 3.000	20 (29,9)	20 (37,0)
≥ 3.000	1 (1,5)	1 (1,9)
Fehlend	13 (19,4)	0
<i>Zielgelenke, n (%)</i>		
Ja	13 (19,4)	10 (18,5)
<i>Arthropathie</i>	k. A.	
<i>HIV-Status, n (%)</i>		
Positiv	4 (6,0)	3 (5,6)
Negativ	63 (94,0)	51 (94,4)

Studie HOPE-B Patientencharakteristika	Lead-In-Population N = 67	EtranaDez N = 54 ¹⁾
<i>Hepatitis-B-Infektion, n (%)</i>		
Früher oder bestehend	13 (19,4)	9 (16,7)
Zuvor aufgelöst	13 (19,4)	9 (16,7)
Bestehend	0	0
Positiv beim Screening	0	0
<i>Hepatitis-C-Infektion, n (%)</i>		
Früher oder bestehend	38 (56,7)	31 (57,4)
Zuvor aufgelöst	34 (50,7)	28 (51,9)
Bestehend	4 (6,0)	3 (5,6)
Positiv beim Screening	1 (1,5)	1 (1,9)
<i>Hepatitis-B- oder -C-Infektion, n (%)</i>		
Früher oder bestehend	41 (61,2)	33 (61,1)
Zuvor aufgelöst	37 (55,2)	30 (55,6)
Bestehend	4 (6,0)	3 (5,6)
Positiv beim Screening	1 (1,5)	1 (1,9)

¹⁾ Full Analysis Set.

²⁾ Der Baseline-Antikörpertiter bezieht sich auf den unmittelbar vor der EtranaDez-Verabreichung erhaltenen Wert oder auf den zur finalen Lead-In-Visite erhobenen Wert, falls der Wert unmittelbar vor der EtranaDez-Verabreichung fehlt.

Abkürzungen: AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; BMI: Body Mass Index; FIX: Faktor IX; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Tabelle 8: Begleitmedikation nach Behandlung mit EtranaDez; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ Begleitmedikation	EtranaDez N = 54 ²⁾
Systemische Kortikosteroide, n (%)	20 (37,0)
Für Infusionsreaktionen	3 (5,6)
Für Transaminase-Erhöhung	9 (16,7)
Andere Gründe	11 (20,4)
FIX-Ersatztherapie bis Monat 24 ³⁾ , n (%)	k. A.
Monat 0–6 ⁴⁾	14 (25,9)
Monat 7–12	10 (18,5)
Monat 13–18	11 (20,4)
Monat 19–24	13 (24,5)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Full analysis Set

³⁾ FIX-Ersatztherapien aufgrund invasiver Prozeduren wurden nicht berücksichtigt.

⁴⁾ Ausschluss der Daten vor Tag 21

Abkürzungen: FIX: Faktor IX; k. A.: keine Angabe

3.2 Mortalität

Tabelle 9: Todesfälle jeglicher Ursache; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ Personen mit einem Ereignis	EtranaDez N = 54 ²⁾
Todesfälle, n (%)	1 (1,9)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

3.3 Morbidität

3.3.1 Blutungsereignisse

Alle Blutungen

Tabelle 10: Annualisierte Blutungsrate (alle Blutungen); Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ Blutungsereignisse (Monat 0–24)	EtranaDez N = 54 ²⁾
<i>Alle Blutungsereignisse (einschließlich der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode ³⁾)</i>	
Patienten mit Blutung, n (%)	31 (57,4)
Anzahl an Blutungen, n	106
Personenzeit in Jahren	106,23
ABR [95%-KI] ⁴⁾	1,01 [0,67; 1,52]
<i>Mit exogenem FIX behandelte Blutungsereignisse (unter Ausschluss der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode ^{3,5)})</i>	
Patienten mit Blutung, n (%)	21 (38,9)
Anzahl an Blutungen, n	59
Personenzeit in Jahren	97,71
ABR [95%-KI] ⁴⁾	0,82 [0,46; 1,48]

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Full Analysis Set

³⁾ Kontaminierter Zeitraum war definiert als Personenzeit von 5 Halbwertszeiten nach Gebrauch eines exogenen FIX während der Nachbeobachtungsperiode.

⁴⁾ Negativ-binomiales Regressionsmodell für Messwertwiederholungen basierend auf einer generalisierten Schätzgleichung

⁵⁾ Die während des kontaminierten Zeitraums aufgetretenen Blutungsereignisse wurden in der Analyse berücksichtigt, nicht jedoch die Personenzeit des kontaminierten Zeitraums.

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; KI: Konfidenzintervall.

Patienten ohne Blutungen

Zwischen Tag 22 bis Monat 24 nach Behandlung mit EtranaDez traten bei 23 von 54 Patienten (43 %) keine Blutungen auf.

Blutungsereignisse nach Blutungsart

Für den Beobachtungszeitraum Monat 0–24 liegen keine Angaben zur ABR basierend auf dem Binomialmodell vor. Ergänzend sind die Ergebnisse für den Beobachtungszeitraum Monat 7–24 in den Fußnoten dargestellt.

Tabelle 11: Annualisierte Blutungsraten nach Blutungsart; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ ABR nach Blutungsart	EtranaDez Monat 0–24 N = 54 ²⁾
Personenzeit in Jahren (unter Ausschluss der kontaminierten Zeiträume für die Zeit unter Risiko in der Nachbeobachtungsperiode ³⁾)	96,92 ⁴⁾
Spontanblutungen	
<i>Alle Spontanblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung Anzahl an Blutungen, n	k. A. 28
ABR [95%-KI] ⁵⁾	k. A. ⁶⁾
<i>Behandelte Spontanblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung Anzahl an Blutungen, n	k. A. 21
ABR [95%-KI] ⁵⁾	k. A. ⁷⁾
Traumatische Blutungen	
<i>Alle traumatischen Blutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	k. A. 58
ABR [95%-KI] ⁵⁾	k. A. ⁸⁾
<i>Behandelte traumatische Blutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	k. A. 24
ABR [95%-KI] ⁵⁾	k. A. ⁹⁾
Gelenkblutungen	
<i>Alle Gelenkblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	k. A. 37
ABR [95%-KI] ⁵⁾	k. A. ¹⁰⁾
<i>Behandelte Gelenkblutungen</i>	
Anzahl an Patienten mit Blutung, n (%) Anzahl an Blutungen, n	k. A. 30
ABR [95%-KI] ⁵⁾	k. A. ¹¹⁾

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Full Analysis Set

³⁾ Kontaminierter Zeitraum war definiert als Personenzeit von 5 Halbwertzeiten nach Gebrauch eines exogenen FIX während der Nachbeobachtungsperiode. Die während des kontaminierten Zeitraums aufgetretenen Blutungsereignisse wurden in der Analyse berücksichtigt, nicht jedoch die Personenzeit des kontaminierten Zeitraums.

⁴⁾ Es kann nicht nachvollzogen werden, warum die Angabe zur Personenzeit von 96,9 Jahren von der Angabe der Personenzeit für die Analyse der mit exogenem FIX behandelten Blutungsereignisse (97,71 Jahre; Tabelle 10) geringfügig abweicht. Beide Angaben beziehen sich auf den Beobachtungszeitraum Monat 0–24 und berücksichtigten die kontaminierten Zeiträume nicht.

⁵⁾ Negativ-binomiales Regressionsmodell für Messwertwiederholungen basierend auf einer generalisierten Schätzgleichung

⁶⁾ Für Monat 7–24 (74,56 Personenjahre): ABR für Spontanblutungen 0,38 [95%-KI 0,16; 0,89]

- ⁷⁾ Für Monat 7–24 (74,56 Personenjahre): ABR für behandelte Spontanblutungen 0,42 [95%-KI 0,15; 1,19]
⁸⁾ Für Monat 7–24 (74,56 Personenjahre): ABR für traumatische Blutungen 0,58 [95%-KI 0,31; 1,09]
⁹⁾ Für Monat 7–24 (74,56 Personenjahre): ABR für behandelte traumatische Blutungen 0,23 [95%-KI 0,13; 0,41]
¹⁰⁾ Für Monat 7–24 (74,56 Personenjahre): ABR für Gelenkblutungen 0,46 [95%-KI 0,24; 0,89]
¹¹⁾ Für Monat 7–24 (74,56 Personenjahre): ABR für behandelte Gelenkblutungen 0,40 [95%-KI 0,20; 0,83]

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; FIX: Gerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.

Zielgelenke

Bei 1 Patienten wurde für den Beobachtungszeitraum Monat 7–24 das Auftreten eines neuen Zielgelenks nach EtranaDez-Behandlung, welches sich bis zum Datenschnitt nicht aufgelöst hat, berichtet. Zum Zeitpunkt der Gentherapie wiesen 2 Patienten bestehende Zielgelenke auf, welche sich nach 121 bzw. 327 Tagen nach EtranaDez-Behandlung aufgelöst hatten.

3.3.2 Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Die Veränderung im Gesundheitszustand zu Monat 24 gemäß EQ-5D-VAS ist nachfolgend abgebildet.

Tabelle 12: EQ-5D-VAS; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ EQ-5D-VAS ²⁾	EtranaDez N = 54 ³⁾
Baseline ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 80,3 (17,2)
Veränderung zu Monat 24 MW (SD)	N = 50 3,3 (13,2)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Gesundheitszustand an.

³⁾ Full Analysis Set

⁴⁾ Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. Das heißt, der Baseline-Wert kann dem Wert der finalen Lead-In-Visite, der Lead-In-Monat-4-Visite oder der Lead-In-Baseline-Visite entsprechen. Zur Visite der Verabreichung der Gentherapie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension-Fragebogens; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.3.3 Schmerzen mittels Brief Pain Inventory - Short Form

Die Veränderung in den Schmerzen gemäß BPI-SF nach 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung ist nachfolgend abgebildet.

Tabelle 13: Brief Pain Inventory - Short form; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ Brief Pain Inventory - Short Form ²⁾	EtranaDez N = 54 ³⁾
Domäne Schmerzintensität	
Baseline ⁴⁾ MW (SD)	N = 52 2,3 (2,2)
Veränderung zu Monat 24 MW (SD)	N = 47 -0,4 (1,6)
Domäne Beeinträchtigung durch den Schmerz	
Baseline ⁴⁾ MW (SD)	N = 52 2,1 (2,7)

Studie HOPE-B¹⁾ Brief Pain Inventory - Short Form²⁾	EtranaDez N = 54³⁾
Veränderung zu Monat 24 MW (SD)	N = 46 -0,6 (2,2)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Skala von 0 bis 10. Ein höherer Wert zeigt stärkere Schmerzen an.

³⁾ Full Analysis Set

⁴⁾ Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. Das heißt, der Baseline-Wert kann dem Wert der finalen Lead-In-Visite, der Lead-In-Monat-4-Visite oder der Lead-In-Baseline-Visite entsprechen. Zur Visite der Verabreichung der Gentherapie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.3.4 Funktionelle Beeinträchtigungen mittels Hemophilia Activities List

Die Veränderung in den funktionellen Beeinträchtigungen (HAL) nach 24 Monaten nach EtranaDez-Behandlung ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 14: Hemophilia Activities List, Studie HOPE-B

Studie HOPE-B¹⁾ Hemophilia Activities List²⁾	EtranaDez N = 54³⁾
Aktivitäten für obere Extremitäten	
Baseline ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 87,6 (17,9)
Veränderung zu Monat 24 MW (SD)	N = 50 1,9 (7,9)
Grundlegende Aktivitäten für untere Extremitäten	
Baseline ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 74,8 (28,5)
Veränderung zu Monat 24 MW (SD)	N = 50 3,6 (14,9)
Komplexe Aktivitäten für untere Extremitäten	
Baseline ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 63,7 (32,7)
Veränderung zu Monat 24 MW (SD)	N = 50 3,6 (13,6)
HAL-Gesamtscore	
Baseline ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 78,4 (22,6)
Veränderung zu Monat 24 MW (SD)	N = 50 3,5 (11,4)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Zustand an.

³⁾ Full analysis Set

⁴⁾ Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. Das heißt, der Baseline-Wert kann dem Wert der finalen Lead-In-Visite, der Lead-In-Monat-4-Visite oder der Lead-In-Baseline-Visite entsprechen. Zur Visite der Verabreichung der Gentherapie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Abkürzungen: HAL: Hemophilia Activities List; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität mittels Hemophilia Specific Quality of Life Index

Die Veränderung in der Lebensqualität ist nachfolgend abgebildet.

Tabelle 15: Hem-A-QoL; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ Hem-A-QoL ²⁾	EtranaDez N = 54 ³⁾
Gesamtscore	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 26,4 (17,2)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 45 -6,4 (10,8)
Physische Gesundheit	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 33,1 (30,9)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 48 -5,5 (23,0)
Gefühle	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 21,0 (25,1)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 48 -9,2 (18,2)
Selbstbild des Patienten	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 32,9 (22,0)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 48 -2,9 (17,0)
Sport und Freizeit	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 44,1 (30,7)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 48 -7,9 (29,0)
Arbeit und Schule	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 51 18,6 (22,8)
<i>Veränderung zu Monat 12</i> ⁵⁾ MW (SD)	N = 42 -6,0 (20,7)
Umgang mit der Hämophilie	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 20,4 (23,9)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 48 4,7 (32,7)
Einfluss der Behandlung	
<i>Baseline</i> ⁴⁾ MW (SD)	N = 54 24,1 (14,6)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 47 -10,5 (19,5)

Studie HOPE-B ¹⁾ Hem-A-QoL ²⁾	EtranaDez N = 54 ³⁾
Gedanken über die Zukunft	
<i>Baseline ⁴⁾</i> MW (SD)	N = 54 31,0 (23,8)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 48 -8,7 (18,3)
Familienplanung	
<i>Baseline ⁴⁾</i> MW (SD)	N = 46 11,1 (18,6)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 35 - ⁶⁾
Partnerschaft und Sexualität	
<i>Baseline ⁴⁾</i> MW (SD)	N = 54 10,3 (18,9)
<i>Veränderung zu Monat 24</i> MW (SD)	N = 47 -0,7 (15,9)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert bedeutet eine geringere Lebensqualität.

³⁾ Full analysis Set

⁴⁾ Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. Das heißt, der Baseline-Wert kann dem Wert der finalen Lead-In-Visite, der Lead-In-Monat-4-Visite oder der Lead-In-Baseline-Visite entsprechen. Zur Visite der Verabreichung der Gentherapie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

⁵⁾ Der Anteil der Patienten in der Auswertung zu Monat 24 bezogen auf das Full Analysis Set lag < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.

⁶⁾ Der Anteil der Patienten in der Auswertung bezogen auf das Full Analysis Set lag zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.

Abkürzungen: Hem-A-QoL: Hemophilia Specific Quality of Life Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

3.5 Sicherheit

UE werden in der Studie HOPE-B bis zum Studienende erfasst. Die bis zum 2-Jahres-Datenschnitt aufgetretenen Ereignisse sind zusammenfassend in Tabelle 16 abgebildet.

Tabelle 16: Zusammenfassung der UE nach Behandlung mit EtranaDez; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ Personen mit ≥ 1 Ereignis	EtranaDez N = 54 ²⁾ n (%)
UE	54 (100)
Schwere UE	11 (20)
SUE	14 (26)
UE, das zum frühzeitigen Abbruch der Studienmedikation führte	1 (2)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades
Tabelle 17: UE jeglichen Schweregrades mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	EtranaDez N = 54 ²⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (74)
Nasopharyngitis	15 (28)
Covid-19	10 (19)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	36 (67)
Arthralgie	19 (35)
Rückenschmerzen	9 (17)
Schmerzen in den Extremitäten	9 (17)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (56)
Fatigue	14 (26)
Influenza-ähnliche Erkrankung	7 (13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (48)
Zahnschmerzen	7 (13)
Nausea	6 (11)
Diarrhoe	6 (11)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	25 (46)
Untersuchungen	22 (41)
Alanin-Aminotransferase erhöht	11 (20)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	8 (15)
Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht	8 (15)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (41)
Kopfschmerzen	16 (30)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (35)
Oropharyngeale Schmerzen	7 (13)
Husten	6 (11)
Gefäßerkrankungen	12 (22)
Bluthochdruck	6 (11)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (19)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (17)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (11)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	6 (11)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (11)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	EtranaDez N = 54 ²⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (6)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 19: Schwerwiegende UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term, Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	EtranaDez N = 54 ²⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (6)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse, Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ UE von besonderem Interesse ²⁾	EtranaDez N = 54 ³⁾
Unerwartete Reaktionen (z. B. Hypersensitivität, immunologische Reaktionen, toxische Reaktionen oder andere Reaktionen, die als Folge einer Veränderung der Bauweise oder Funktion des Vektors resultieren)	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	2 (4)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	0
SUE, n (%)	0
UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur des Prüfpräparats standen	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	6 (11)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	0
SUE, n (%)	0
Jegliches (Wieder-)Auftreten einer Krebserkrankung	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	3 (6)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	1 (2)
SUE, n (%)	1 (2)
UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen (z. B. eine Immunsuppression)	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	2 (4)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	0
SUE, n (%)	0

Studie HOPE-B ¹⁾ UE von besonderem Interesse ²⁾	EtranaDez N = 54 ³⁾
UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen (einschließlich einer fehlenden Wirksamkeit)	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	1 (2)
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	0
SUE, n (%)	0
Vermutete oder bestätigte Fälle von opportunistischen oder schwerwiegenden Infektionen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat standen	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	0
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	0
SUE, n (%)	0
UE, welche im Zusammenhang mit einem medizinischen Produkt standen, welches ein Teil des Produktes war oder für die Applikation des Produktes verwendet wurde	
UE (unabhängig vom Schweregrad), n (%)	0
Schwere UE (Grad ≥ 3), n (%)	0
SUE, n (%)	0

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Im Studienprotokoll als Adverse Events of Special Notification definiert.

³⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Im Rahmen der Sicherheitsbewertung wurden FIX-Inhibitoren, Anti-FIX-Antikörper, Anti-AAV5-Antikörper sowie die AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell-Antwort erhoben (Tabelle 23).

Tabelle 21: Spezifische Parameter der Immunantwort; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ Immunspezifische UE	EtranaDez N = 54 ²⁾
FIX-Inhibitoren \geq untere Nachweisgrenze, n (%)	N = 52 0
Anti-FIX-Antikörper positiv ³⁾ , n (%)	N = 52 1 (2)
Anti-AAV5-Antikörper \geq Nachweisgrenze von 50 ⁴⁾ , n (%)	N = 52 11 (21)
AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell-Antwort ⁵⁾ , n (%)	N = 40 5 (13)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ Bereits vor EtranaDez-Behandlung wies 1 Patient Anti-FIX-Antikörper auf.

⁴⁾ Bereits vor EtranaDez-Behandlung wies 1 Patient Anti-AAV5-Antikörper auf.

⁵⁾ Angabe bezogen auf Monat 12

Abkürzungen: AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von EtranaDez

Die vorliegende Bewertung der Gentherapie EtranaDez bezieht sich auf das Anwendungsgebiet (AWG) der Behandlung schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-(FIX)-Mangel) bei Erwachsenen ohne FIX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. EtranaDez wird als intravenöse Infusion in einer Einzeldosis von 2×10^{13} Genomkopien/kg Körpergewicht einmalig verabreicht [3]. Die Zulassung der Gentherapie erfolgte als *conditional approval* am 20.02.2023. Die Auflagen für die Zulassung beinhalten die Einreichung der 5-Jahres-Daten der Studie HOPE-B (bis 31.10.2025) und der Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 (bis 30.06.2024) sowie die Ergebnisse des Interimsberichts der geplanten Beobachtungsstudie CSL222_4001 zur Langzeitbeobachtung nach Zulassung, der sich auf die 1-Jahres-Daten der ersten 50 Testpersonen bezieht (bis 31.12.2026) [6].

Für die Bewertung von EtranaDez liegen Daten der pivotalen Studie HOPE-B vor. In der Studie wurden Erwachsene mit kongenitaler Hämophilie B mit bekanntem schwerem oder mittelschwerem FIX-Mangel eingeschlossen. In der Studie wurden nur Männer untersucht, was vor dem Hintergrund der Prävalenz bei Frauen als plausibel bewertet wird. Einschränkend ist zu beachten, dass Patienten mit FIX-Level > 2 % nicht eingeschlossen waren, d. h. dass nicht für alle Ausprägungen einer mittelschweren Hämophilie, welche durch eine FIX-Restaktivität zwischen 2–5 % charakterisiert ist, Daten vorliegen. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von EtranaDez wurde in der Studie untersucht.

Die mit dem Dossier als supportive Evidenz eingereichte Studie CT-AMT-061-01 wird aufgrund der sehr geringen Fallzahl (N = 3) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Studie HOPE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Studie mit einer Screeningperiode, einer Lead-In-Periode, der Behandlungs- und Post-Treatment-Periode sowie einer Langzeit-Follow-up-Periode. Das Studiendesign umfasst einen intra-individuellen Vergleich der Nachbeobachtungsperiode nach EtranaDez-Behandlung mit der Lead-In-Periode. Während der mindestens 26-wöchigen Lead-In-Periode erhielten die Patienten eine Prophylaxebehandlung mit einem FIX-Präparat und dokumentierten sowohl die Therapie als auch aufgetretene Blutungsepisoden. Nähere Informationen zur Prophylaxe-Behandlung liegen nicht vor. Nach der einmaligen Verabreichung der Gentherapie wurden die Patienten zunächst 52 Wochen in der Post-Treatment-Periode beobachtet und gingen dann anschließend in das vierjährige Langzeit-Follow-up über. Insgesamt ist damit eine fünfjährige Nachbeobachtung für jeden Patienten geplant. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegt der 2-Jahres-Datenschnitt vom 28. Februar 2022 vor. Das Studienende wird für März 2025 erwartet.

Der primäre Endpunkt war definiert als annualisierte Blutungsrate (ABR). Als weitere Endpunkte wurden u. a. der Gesundheitszustand, Schmerzen, funktionelle Beeinträchtigungen und die Lebensqualität sowie die FIX-Aktivität und die FIX-Ersatztherapie erhoben.

Es wurden 67 Patienten in die Lead-In-Periode eingeschlossen. Davon wurden 54 Patienten (80,6 %) mit der Gentherapie behandelt. 52 Patienten haben die Visite zu Monat 24 absolviert und befinden sich noch in der Studie. 2 Personen brachen die Studie frühzeitig ab.

Der intra-individuelle Vergleich wird nicht herangezogen. Die Begründung ist im Kapitel 2.6 dargelegt.

Studienpopulation

Die mit EtranaDez behandelte Studienpopulation besteht aus 54 Patienten im Alter zwischen 19 und 75 Jahren (Tabelle 7). Im Median betrug die Zeit seit der Hämophilie-B-Diagnose 34 Jahre, wobei zum Diagnosezeitpunkt bei 81 % ein FIX-Plasmaspiegel < 1 % und bei 19 % ein FIX-Plasmaspiegel zwischen ≥ 1 % und ≤ 2 % dokumentiert war. Die Hälfte der Patienten wies 1–3 Blutungen im Jahr vor dem Screening auf, bei circa einem Drittel waren > 4 Blutungsepisoden dokumentiert und bei 19 % sind keine Blutungen in diesem Zeitraum aufgetreten. Gemäß der Einschlusskriterien sollten die Patienten für > 150 Tage bereits mit FIX behandelt worden sein und seit mindestens 2 Monaten vor dem Screening eine stabile FIX-Prophylaxe-Behandlung aufweisen. 57 % der Patienten verwendeten vor dem Screening ein FIX-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit und 43 % ein Präparat mit Standardhalbwertszeit. Bei 19 % der behandelten Patienten wurden Zielgelenke zum Screening dokumentiert, wobei zum Zeitpunkt der Verabreichung von EtranaDez nur noch 2 Patienten Zielgelenke aufwiesen. Anti-AAV5-neutralisierende Antikörper waren bei 39 % der Personen dokumentiert.

Studienmedikation

Die Studienmedikation umfasste entsprechend der Vorgaben in der Fachinformation die intravenöse Infusion mit EtranaDez mit 2×10^{13} Genomkopien/kg Körpergewicht als Einzeldosis. Bei Auftreten von UE konnte die Infusion abgebrochen werden. Einer der 54 behandelten Patienten erhielt aufgrund von UE nicht die vollständige Dosis der Gentherapie.

In den ersten Wochen nach der EtranaDez-Behandlung wurde unter regelmäßigem Monitoring der FIX-Aktivität weiterhin eine kontinuierliche Prophylaxebehandlung mit FIX gegeben. Wenn die FIX-Aktivität ≥ 5 % lag, konnte die Prophylaxebehandlung beendet werden. Weitere protokolldefinierte Kriterien für die FIX-Ersatztherapie sind in Tabelle 3 abgebildet. In der Nachbeobachtungsperiode ab Tag 21 bis Monat 6 nach EtranaDez-Behandlung erhielten 26 % der Patienten weiterhin eine FIX-Ersatztherapie, zwischen Monat 7–12 war das bei 19 %, zwischen Monat 13–18 bei 20 % und zwischen Monat 19–24 bei 25 % der Patienten der Fall (Tabelle 8).

Indirekter Vergleich

Der vom pU als supportive Evidenz vorgelegte indirekte Vergleich von EtranaDez gegenüber Albutrepenonacog alfa wird aufgrund methodischer Limitationen, welche sich im Wesentlichen auf die Selektion der Analysepopulation und das Vorgehen bei der Confounderauswahl beziehen, nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt (Kapitel 2.7).

4.3 Mortalität

Während der 2-jährigen Nachbeobachtungszeit nach EtranaDez-Behandlung ist ein Todesfall aufgetreten. Es lassen sich basierend auf den Daten der Studie HOPE-B keine Aussagen zu den Effekten der Gentherapie auf die Mortalität ableiten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU Daten zu Blutungsereignissen, FIX-Aktivität, FIX-Ersatztherapie und dem Gesundheitszustand vor. Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Endpunkte FIX-Aktivität und FIX-Ersatztherapie als nicht patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt (vgl. Kapitel 2.3.2). Die Ergebnisse der FIX-Aktivität sind ergänzend im Anhang (Tabelle 26) abgebildet. Für die Nutzenbewertung werden zusätzlich die in der Studie HOPE-B erhobenen Endpunkte Schmerzen gemäß Brief Pain Inventory - Short form (BPI-SF) und funktionelle Beeinträchtigungen gemäß Hemophilia Activities List (HAL) als bewertungsrelevant herangezogen.

Im Ergebnis zeigte sich basierend auf dem Nachbeobachtungszeitraum Monat 0–24 unter Berücksichtigung aller berichteten Blutungen eine ABR von 1,0 [95%-KI 0,67; 1,52]. Zwischen Tag 22 bis Monat 24 nach Behandlung mit EtranaDez traten bei 23 von 54 Patienten (43 %) keine Blutungen auf. Für behandelte Blutungen beträgt die ABR 0,82 [95%-KI 0,46; 1,48]. Es liegen keine Angaben zur ABR nach Blutungsart (Spontanblutung, traumatische Blutung und Gelenkblutungen) für den Beobachtungszeitraum Monat 0–24 vor, sondern nur für Monat 7–24, welche ergänzend in Tabelle 11 dargestellt sind. Das Auftreten eines neuen Zielgelenkes wurde bei 1 Patienten nach EtranaDez-Behandlung berichtet. Die bei 2 Patienten zum Zeitpunkt der Gentherapie bestehenden Zielgelenke hatten sich während der Nachbeobachtungsperiode aufgelöst.

Subgruppenanalysen zu dem Endpunkt ABR konnten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden, da für den Beobachtungszeitraum Monat 0–24 in der FAS-Population entsprechende Analysen nicht vorliegen. In Bezug auf den Beobachtungszeitraum Monat 7–24 zeigten sich mit deutlich höheren ABR vor allem für die Subgruppen der Patienten mit Zielgelenken zum Screening und Patienten mit Anti-AAV5-Antikörpern zu Baseline von der Analyse in der Gesamtpopulation stark abweichende Ergebnisse (siehe EPAR [6], S. 75). Eine abschließende Einschätzung ist hierzu aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten und des Fehlens eines parallel-kontrollierten Vergleichs nicht möglich.

Für die Messinstrumente EQ-5D-VAS (Tabelle 12), BPI-SF (Tabelle 13) und HAL (Tabelle 14) wurden im Mittel geringfügige Veränderungen zwischen Baseline (vor Gentherapie) und Monat 24 beobachtet. Basierend auf den unkontrollierten Daten lassen sich keine Schlussfolgerungen bezüglich der Effekte von EtranaDez auf die Morbidität ableiten.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie mittels des Messinstrumentes Hem-A-QoL erhoben. Je nach Domäne (Skala 0–100) wurden im Vergleich zu Baseline zu Monat 24 mittlere Veränderungen zwischen 1 und 10 Punkten berichtet, wobei die Spanne der mittleren Baselinewerte bei 10–44 Punkten lag (Tabelle 15). Aufgrund des unkontrollierten Designs lassen sich keine Aussagen hinsichtlich der Effekte von EtranaDez auf die Lebensqualität ableiten.

4.6 Sicherheit

In der Studie HOPE-B werden die UE bis zum Studienende erfasst. Zu beachten ist, dass die berichteten UE auch Ereignisse der Grunderkrankung umfassen können (z. B. Verschlechterung des Zustandes).

Bis zum 2-Jahres-Datenschnitt sind bei 20 % der 54 Patienten schwere UE und bei 26 % schwerwiegende UE aufgetreten. Bei 1 Patienten führte ein UE zum frühzeitigen Abbruch der EtranaDez-Infusion, sodass nur eine Teildosis verabreicht wurde.

Häufige UE jeglichen Schweregrades (Tabelle 17) betrafen die Systemorganklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Inzidenz 74 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (67 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (56 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (48 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (46 %), Untersuchungen (41 %), Erkrankungen des Nervensystems (41 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (35 %). Schwere und schwerwiegende UE beziehen sich auf Infektionen und parasitäre Erkrankungen (jeweils 6 %).

Bezüglich der prädefinierten UE von besonderem Interesse sind unerwartete Reaktionen, UE, welche im Zusammenhang mit der Verabreichungsprozedur standen, jegliches (Wieder-) Auftreten einer Krebserkrankung, UE, welche im Zusammenhang mit einer Begleitmedikation standen und UE, welche im Zusammenhang mit dem Versagen des Produktes standen, innerhalb des 2-jährigen Beobachtungszeitraums aufgetreten (Tabelle 20). Bis auf UE bezüglich des (Wieder-) Auftretens einer Krebserkrankung wurde keines der aufgetretenen Ereignisse als schweres oder schwerwiegendes UE klassifiziert.

Bei keinem der Patienten wurden FIX-Inhibitoren nachgewiesen. 1 Patient wurde als Anti-FIX-Antikörper-positiv klassifiziert. 21 % der Patienten wiesen Anti-AAV5-Antikörper auf. Eine AAV5-Kapsid-spezifische T-Zell-Antwort wurde bei 13 % der Untersuchten berichtet.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung von EtranaDez bezieht sich auf das AWG der Behandlung schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) bei Erwachsenen ohne FIX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Die Nutzenbewertung basiert auf der zulassungs begründenden Studie HOPE-B. Die Studie HOPE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale, einarmige Studie bei Erwachsenen mit schwerer bis mittelschwerer Hämophilie B bestehend aus einer Screeningperiode, einer Lead-In-Periode, einer Behandlungs- und Post-Treatment-Periode sowie einer Langzeit-Follow-up-Periode und umfasst einen Vorher-Nachher-Vergleich. Der Vorher-Nachher-Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik der Studie einschließlich der Endpunktdefinitionen und zu den Ergebnissen finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.6 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾	EtranaDez N = 54 ²⁾	
Endpunktkategorie Mortalität		
Todesfälle	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Todesfälle (Monat 0–24)	54	1 (1,9)
Endpunktkategorie Morbidität		
Blutungsereignisse	N ³⁾	ABR ⁴⁾ [95%-KI]
Alle Blutungen (Monat 0–24)	54	1,01 [0,67; 1,52]
Behandelte Blutungen (Monat 0–24)	54	0,82 [0,46; 1,48]
EQ-5D-VAS ⁵⁾	N ³⁾	MW (SD)
Baseline ⁶⁾	54	80,3 (17,2)
Veränderung zu Monat 24	50	3,3 (13,2)
BPI-SF ⁷⁾	N ³⁾	MW (SD)
Schmerzintensität		
Baseline ⁶⁾	52	2,3 (2,2)
Veränderung zu Monat 24	47	-0,4 (1,6)
Beeinträchtigung durch den Schmerz		
Baseline ⁶⁾	52	2,1 (2,7)
Veränderung zu Monat 24	46	-0,6 (2,2)
HAL ⁸⁾	N ³⁾	MW (SD)
Aktivitäten für obere Extremitäten		
Baseline ⁶⁾	54	87,6 (17,9)
Veränderung zu Monat 24	50	1,9 (7,9)

Studie HOPE-B ¹⁾	EtranaDez N = 54 ²⁾	
<i>Grundlegende Aktivitäten für untere Extremitäten</i>		
Baseline ⁶⁾	54	74,8 (28,5)
Veränderung zu Monat 24	50	3,6 (14,9)
<i>Komplexe Aktivitäten für untere Extremitäten</i>		
Baseline ⁶⁾	54	63,7 (32,7)
Veränderung zu Monat 24	50	3,6 (13,6)
<i>HAL-Gesamtscore</i>		
Baseline ⁶⁾	54	78,4 (22,6)
Veränderung zu Monat 24	50	3,5 (11,4)
Endpunktkategorie Lebensqualität		
Hem-A-QoL ⁹⁾	<i>N ³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>
<i>Gesamtscore</i>		
Baseline ⁶⁾	54	26,4 (17,2)
Veränderung zu Monat 24	45	-6,4 (10,8)
<i>Physische Gesundheit</i>		
Baseline ⁶⁾	54	33,1 (30,9)
Veränderung zu Monat 24	48	-5,5 (23,0)
<i>Gefühle</i>		
Baseline ⁶⁾	54	21,0 (25,1)
Veränderung zu Monat 24	48	-9,2 (18,2)
<i>Selbstbild des Patienten</i>		
Baseline ⁶⁾	54	32,9 (22,0)
Veränderung zu Monat 24	48	-2,9 (17,0)
<i>Sport und Freizeit</i>		
Baseline ⁶⁾	54	44,1 (30,7)
Veränderung zu Monat 24	48	-7,9 (29,0)
<i>Arbeit und Schule</i>		
Baseline ⁶⁾	51	18,6 (22,8)
Veränderung zu Monat 12 ¹⁰⁾	42	-6,0 (20,7)
<i>Umgang mit der Hämophilie</i>		
Baseline ⁶⁾	54	20,4 (23,9)
Veränderung zu Monat 24	48	4,7 (32,7)
<i>Einfluss der Behandlung</i>		
Baseline ⁶⁾	54	24,1 (14,6)
Veränderung zu Monat 24	47	-10,5 (19,5)

Studie HOPE-B ¹⁾	EtranaDez N = 54 ²⁾	
<i>Gedanken über die Zukunft</i>		
Baseline ⁶⁾	54	31,0 (23,8)
Veränderung zu Monat 24	48	-8,7 (18,3)
<i>Familienplanung</i>		
Baseline ⁶⁾	46	11,1 (18,6)
Veränderung zu Monat 24	35	¹¹⁾
<i>Partnerschaft und Sexualität</i>		
Baseline ⁶⁾	54	10,3 (18,9)
Veränderung zu Monat 24	47	-0,7 (15,9)
Sicherheit¹²⁾	<i>N</i> ³⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Schwere UE ¹³⁾	54	11 (20)
SUE	54	14 (26)
UE, das zum frühzeitigen Abbruch der Studienmedikation führte	54	1 (2)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Anzahl behandelter Patienten (entspricht sowohl FAS- als auch Sicherheitspopulation)

³⁾ Anzahl der Personen in der Auswertung

⁴⁾ Negativ-binomiales Regressionsmodell für Messwertwiederholungen basierend auf einer generalisierten Schätzgleichung

⁵⁾ Skala der EQ-5D-VAS von 0–100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Gesundheitszustand an.

⁶⁾ Der Baseline-Wert war definiert als der letzte Wert vor Verabreichung der Gentherapie, der nicht innerhalb von 14 Tagen einer Blutung lag. Das heißt, der Baseline-Wert kann dem Wert der finalen Lead-In-Visite, der Lead-In-Monat-4-Visite oder der Lead-In-Baseline-Visite entsprechen. Zur Visite der Verabreichung der Gentherapie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

⁷⁾ Skala des BPI-SF von 0 bis 10. Ein höherer Wert zeigt stärkere Schmerzen an.

⁸⁾ Skala der HAL von 0 bis 100. Ein höherer Wert zeigt einen besseren Zustand an.

⁹⁾ Skala des Hem-A-QoL von 0–100. Ein höherer Wert bedeutet eine geringere Lebensqualität.

¹⁰⁾ Für die Domäne Arbeit und Schule lag der Anteil der Patienten in der Auswertung zu Monat 24 bezogen auf das Full Analysis Set < 70 %. Die Ergebnisse zu Monat 24 werden daher nicht dargestellt.

¹¹⁾ Für die Domäne Familienplanung lag der Anteil der Patienten in der Auswertung bezogen auf das Full Analysis Set zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten < 70 %. Die Ergebnisse werden daher nicht dargestellt.

¹²⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

¹³⁾ Schwere UE wurden gemäß studieneigenen Kriterien zur Schweregradeinteilung definiert als jedes UE, das normale Aktivitäten des täglichen Lebens behindert, sich signifikant auf den klinischen Zustand auswirkt oder eine intensive therapeutische Intervention benötigt.

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; HAL: Hemophilia Activities List; Hem-A-QoL: Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis;

Referenzen

1. **CSL Behring.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®), Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 28.04.2023.
2. **CSL Behring.** EtranaDez Indirect treatment comparisons versus recombinant factor IX products for hemophilia b; technical report 24 month data [unveröffentlicht]. 05.08.2022.
3. **CSL Behring.** Hemgenix 1×10^{13} Genomkopien/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2023. Berlin. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. **CSL Behring.** Phase III, open-label, single-dose, multi-center, multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human Factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B; clinical study report [unveröffentlicht]. 20.06.2022.
5. **Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E.** Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ* 2019;22(10):1014-1021.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Hemgenix: European public assessment report EMEA/H/C/004827/0000 [online]. 15.12.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 04.04.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemgenix-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1-158.
8. **Van Genderen FR.** Hemophilia Activities List, Version 2005. Utrecht (NED): Van Creveldkliniek, University Medical Centre; 2005.
9. **Van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, et al.** Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2004;10(5):565-571.
10. **Van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJ, et al.** Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2006;12(1):36-46.

Anhang

FIX-Aktivität

Tabelle 23: FIX-Aktivität; Studie HOPE-B

Studie HOPE-B ¹⁾ FIX-Aktivität ²⁾	EtranaDez N = 54 ³⁾
Monat 24 nach EtranaDez-Behandlung MW (SD)	N = 50 36,7 (19,0)

¹⁾ 2-Jahres-Datenschnitt

²⁾ Gemäß aPTT-Einstufen-Assay. Es wurden Blutproben berücksichtigt, deren Blutentnahme nicht innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach der Verwendung von exogenem Faktor IX erfolgte.

³⁾ Full Analysis Set

Abkürzungen: aPTT: activated Partial Thromboplastin Time; FIX: Faktor IX; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.