

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	<b>Rekombinante</b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate<sup>b</sup></b>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
b. Auswahl des pU: Eftrenonacog alfa  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor Eftrenonacog alfa aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die prophylaktische Behandlung gilt eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten. Für die Beurteilung der anlassbezogenen Behandlung ist eine Studiendauer von mindestens 50 Expositionstagen zu gewährleisten.

#### Ergebnisse

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Aufseiten von Albutrepenonacog alfa schließt der pU die offenen, nicht kontrollierten multizentrischen Studien CSL654\_2004, CSL654\_3001, CSL654\_3002, CSL654\_3003 und CSL654\_5005 ein, in die vorbehandelte männliche Hämophilie B-Patienten eingeschlossen wurden. In die Studien CSL654\_2004 und CSL654\_3001 wurden jeweils Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 65 Jahren, in die Studie CSL654\_3002 Kinder < 12 Jahren, sowie in die Studien CSL654\_3003 und CSL654\_5005 alle Altersgruppen eingeschlossen. In die Studien wurden zwischen 17 und 83 Patienten eingeschlossen. Die Studiendauer betrug zwischen 4 Monaten und 3 Jahren. Bis auf die noch laufende Studie CSL654\_5005 sind alle Studien abgeschlossen.

Für Eftrenonacog alfa zieht der pU Studien B-LONG, Kids B-LONG und B-YOND heran, in die vorbehandelte männliche Hämophilie B-Patienten eingeschlossen wurden. In die Studie B-LONG wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, in die Studie Kids B-LONG Kinder < 12 Jahren sowie in die Studie B-YOND alle Altersgruppen als Extensionsstudie zu den beiden B-LONG-Studien eingeschlossen. In die Studien wurden zwischen 30 und 123 Patienten eingeschlossen. Die Studiendauer betrug zwischen 1 und 5,4 Jahren, wobei alle Studien abgeschlossen sind.

#### ***Vom pU vorgelegte Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

Der pU stellt die Ergebnisse der Studien zu Albutrepenonacog alfa den Ergebnissen aus den Studien zu Eftrenonacog alfa zu Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen deskriptiv gegenüber. Zusätzlich führt er für 2 der Studien selektiv für die Endpunkte annualisierte Blutungsrate und Faktorverbrauch in der Prophylaxe Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen für Patienten  $\geq 12$  Jahre durch.

Eine rein deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse einzelner Arme verschiedener Studien ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Darüber hinaus sind die vom pU für einzelne Endpunkte durchgeführten MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Zudem liegen auch keine hinreichend großen Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

#### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Albutrepenonacog alfa bei der Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Albutrepenonacog alfa.

Tabelle 3: Albutrepenonacog alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)	<b>Rekombinante</b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate<sup>b</sup></b>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b. Auswahl des pU: Eftrenonacog alfa G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2016 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.