

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.08.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Etranacogen Dezaparvec beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem Informationsbedarf für eine Nutzenbewertung von Etranacogen Dezaparvec ergibt sich die folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Etranacogen Dezaparvec gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-Adeno-assoziiertes-Virus-vom-Serotyp-5(AAV5)-Antikörpertiter unter 1:700 erlauben

Gemäß der vom G-BA konkretisierten Patientenpopulation sollen Patienten mit einem Antikörpertiter von über 1:700 gegen den Vektor AAV5 nicht mit Etranacogen Dezaparvec behandelt werden. Der Anti-AAV5-Antikörpertiter ist demnach ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für bzw. gegen die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvec. Zwar ist nicht abschließend belegt, dass der Anti-AAV5-Antikörpertiter keine relevante Auswirkung hat, zugunsten der Durchführbarkeit der AbD wird die Patientenpopulation jedoch trotz der verbleibenden Unsicherheit im vorliegenden Konzept nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
- Zum jetzigen Zeitpunkt schränkt das vorgeschlagene Anwendungsgebiet formal nicht nach Hämophilie-Schweregraden ein, so dass Patienten mit Hämophilie B in allen Krankheitsstadien umfasst sein können, also auch Patienten mit leichter Hämophilie B, die für eine alleinige Bedarfsbehandlung in Frage kommen, sowie Patienten mit einer moderaten oder schweren Erkrankung.

- Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen.
- Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend.
- Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Am 15.12.2022 hat die European Medicines Agency (EMA) eine Zulassungsempfehlung für Etranacogen Dezaparovec ausgesprochen. Im vorliegenden Konzept wurde die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Diese weicht von dem von der EMA empfohlenen Anwendungsgebiet ab. Die Auswirkungen auf das vorliegende Konzept sind unten im Abschnitt „Auswirkungen einer Änderung der Population gemäß Positive Opinion“ beschrieben.

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Etranacogen Dezaparovec zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Etranacogen Dezaparovec
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert.

- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
 - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
 - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Etranacogen Dezaparovec ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht in der EU zugelassen.

In den USA ist Etranacogen Dezaparovec für erwachsene Patienten mit Hämophilie B zugelassen, die derzeit eine Faktor-IX-Prophylaxetherapie anwenden, oder derzeit oder in der Vergangenheit lebensbedrohliche Blutungen oder wiederholte schwerwiegende Spontanblutungen haben bzw. hatten.

Im Approval Letter der FDA wird die folgende Datenerhebung beauftragt: Durchführung einer Studie zur Untersuchung des Zusammenhangs des Blutungsrisikos aufgrund der ausbleibenden Wirkung von Etranacogen Dezaparovec und vorhandenen Anti-AAV5-Antikörpern.

Es wird ein Vergleich der annualisierten Blutungsraten (ABR) unter Routineprophylaxe vor der Gentherapie und 18 Monate nach der Gentherapie gefordert. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weiteren Informationen zur Art und Durchführung der Datenerhebung vor. Allerdings scheint der Vorher-nachher-Vergleich aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Lead-In-Phase und der interventionellen Studienphase nicht sinnvoll interpretierbar und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet zu sein.

Über die Suche in den Studienregistern wurde zusätzlich zu der von der FDA beauftragten Datenerhebung die Dosisfindungsstudie CT-AMT-061-01 sowie die Phase-III-Studie HOPE-B identifiziert.

In die 1-armige Dosisfindungsstudie wurden 3 Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Diese erhielten einmalig die Dosis von 2×10^{13} Genkopien pro Kilogramm (gc/kg) Körpergewicht. Durch den fehlenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich aus der Studie CT-AMT-061-01 keine relevanten Daten für die Fragestellung der AbD ableiten.

Die 1-armige Studie HOPE-B ist eine multizentrische Phase-III-Studie, in die 67 männliche Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B eingeschlossen wurden. Zu Beginn der Studie sollten die Patienten für mindestens 6 Monate (Lead-In-Phase) den Verbrauch an Faktor-IX-Präparaten ihrer aktuellen Therapie sowie Blutungsereignisse in einem elektronischen Tagebuch dokumentieren. Anschließend erhielten die Patienten eine 1-malige Infusion von 2×10^{13} gc/kg Körpergewicht Etranacogen Dezaparovec. Die Auswertung zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte nach 52 Wochen. Der Vorher-nachher-Vergleich ist jedoch in der vorliegenden Datenlage aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Lead-In-Phase und der interventionellen Studienphase nicht sinnvoll interpretierbar. Die Studie HOPE-B ist daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Insgesamt sind die derzeit laufenden und geplanten Studien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die erwachsene Patienten in der Indikation Hämophilie B eingeschlossen werden: Das Deutsche Hämophileregister (DHR), das European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS), das World Bleeding Disorders Registry (WBDR) und das World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR). Die 1. Prüfung der Register ergab, dass das WBDR sowie das WFH GTR keine Daten deutscher Zentren erfasst. Aus diesem Grund eignen sich die beiden Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Valoctocogen Roxaparovec. Im EUHASS werden primär Sicherheitsdaten erfasst und es enthält keine umfassenden Daten zur Therapie und zum Krankheitsverlauf, weshalb sich auch das EUHASS nicht als primäre Datenquelle für die AbD eignet. Die Registerbetreibenden des DHR wurden gebeten weitere Informationen über einen übermittelten Fragebogen bereitzustellen.

Das DHR ist ein Indikationsregister und seit 2008 aktiv. Es ist ein Kooperationsprojekt der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (DHG), der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH), der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V. (IGH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI). Behandelnde Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich dazu verpflichtet, Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A oder B, von Willebrand Syndrom oder Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII an das DHR zu melden.

Es gibt 2 Arten der Datenmeldung an das Register, die Sammelmeldung und die erweiterte Datenmeldung (Einzelmeldung). Liegt kein Einverständnis der Patientinnen und Patienten zur erweiterten Datenmeldung vor, melden Ärztinnen und Ärzte aggregierte Daten zu Patientenzahlen (differenziert nach Schweregrad der Erkrankung und Altersgruppen) und

Verbrauch an Gerinnungspräparaten 1-mal jährlich (spätestens bis zum 01.07. des Folgejahres) über eine Sammelmeldung. Liegt eine Einverständniserklärung der Patientinnen und Patienten zur Einzelmeldung vor, werden erweiterte Daten zur Therapie, Diagnose und medizinisch relevanten Ereignissen in pseudonymisierter Form erfasst. Die Meldung von Ereignissen kann in diesem Fall bei Bedarf erfolgen, mindestens jedoch 1-mal jährlich entsprechend den gesetzlichen Vorgaben.

Das DHR eignet sich als Indikationsregister prinzipiell als primäre Datenquelle für eine AbD zu Etranacogen Dezaparvovec, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden. Hierfür sind insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Einführung verpflichtend zu dokumentierender Datenfelder zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanten Endpunkten, Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten [siehe auch Tabelle 1], einheitliche Erhebungszeitpunkte, ggf. Confounder), weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) sowie eine Erweiterung der Patienten in Einzelmeldung erforderlich.

In dem DHR waren nach Angaben der Registerbetreiber im Jahr 2020 420 Patienten mit schwerer und 168 Patienten mit moderater Hämophilie erfasst. Von diesen 420 bzw. 168 Patienten haben 195 bzw. 63 Patienten einer Einzelmeldung ihrer Daten zugestimmt. Wie viele dieser insgesamt 258 Patienten mit Zustimmung zur Einzelmeldung für die Fragestellung der AbD geeignet sind, ist nicht angegeben. Hierfür müssten die Patienten prinzipiell für beide zu vergleichenden Therapien (Etranacogen Dezaparvovec und Faktor-IX-Präparate) gleichermaßen geeignet sein und keine Kontraindikationen gegen eine der Therapien aufweisen.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs.3b kommt dafür nur eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Die AbD zu Etranacogen Dezaparvovec sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das DHR kann sich nach der Erweiterung des Datensatzes (insbesondere die Einführung von Pflichtfeldern für wichtige Ein- und Ausschlusskriterien und Endpunkte sowie einheitlicher Erhebungszeitpunkte) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Etranacogen Dezaparvovec eignen. Unter der Annahme, dass das DHR nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, ist eine Einbindung weiterer (internationaler) Register notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung für den Nachweis eines Unterschieds auf Basis

des Endpunkts Blutungsfreiheit zu gewährleisten (siehe Abschnitt „Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung“). Voraussetzung für die Einbindung ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer. Wie lange eine ausreichende Faktor-IX-Aktivität nach der Applikation von Etranacogen Dezaparvovec erhalten werden kann, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Es wird daher empfohlen die Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsfreiheit (Responder)

In der vorliegenden Fragestellung stellt das Erreichen von Blutungsfreiheit das wesentliche Therapieziel dar. Als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts wird der Anteil an Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Blutungsereignis beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet). Da die Datenlage bezüglich Blutungsereignissen im Anwendungsgebiet mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb exemplarisch verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD zunächst für den Endpunkt Blutungsfreiheit dargestellt. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR dargestellt. Da aufgrund der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden kann, in welcher Größenordnung die beobachteten Effekte liegen werden, kann der tatsächlich erforderliche Umfang der Beobachtung von den nachfolgend vorgestellten Schätzungen abweichen.

Aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 und Davis 2019 ergibt sich anhand der dargestellten Ergebnisse zur jährlichen Blutungsrate, dass über mehrere Studien im Anwendungsbereich der Prophylaxe der Hämophilie B mit halbwertszeitverlängerten Faktor-konzentraten das 1. Quartil bei 0 liegt. Das bedeutet, dass für mindestens 25 % der Patienten kein Blutungsereignis beobachtet wurde. Daher werden für die Szenarien der Fallzahlschätzung Anteile an Respondern unter der Vergleichstherapie von 25 % und 30 % angenommen.

Aufgrund des noch unklaren Anteils der Patienten, für den die Gentherapie zur Prophylaxebehandlung geeignet ist und der auch tatsächlich von der Prophylaxe mit

rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten auf die Gentherapie mit Etranacogen Dezaparovec wechselt, werden neben einer 1:1-Verteilung zwischen Etranacogen Dezaparovec und der Vergleichstherapie auch Szenarien zu Verteilungsverhältnissen zwischen Etranacogen Dezaparovec und der Vergleichstherapie von 1:2, 1:4 und 1:5 dargestellt.

Bei einer 1:1-Verteilung und einem angenommenen Anteil an Respondern von 25 % unter der Vergleichstherapie und üblichen Werten für das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$, 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie einer verschobene Nullhypothese mit einem relativen Risiko (RR) = 2,0 wegen möglicher Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs, ergibt sich bei einem RR von 2,5 (und dem daraus folgenden Anteil an Respondern von 62,5 % unter Etranacogen Dezaparovec) eine Stichprobengröße von 1056 Patienten. Bei einem höheren Anteil an Respondern unter der Vergleichstherapie von 30 % (entsprechend einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparovec) werden aufgrund der höheren Anzahl an Respondern bei gleichem RR nur 764 Patienten benötigt.

Für die Schätzungen zu unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie werden exemplarisch die Szenarien für die Anteile an Patienten ohne Blutungsereignis unter der Vergleichstherapie von 25 % für entsprechende Anteile unter Etranacogen Dezaparovec von 65 % (entsprechend RR = 2,6) und 75 % (entsprechend RR = 3) betrachtet. In den betrachteten Szenarien sind die benötigten Stichprobengrößen über die verschiedenen Verteilungsverhältnisse hinweg in einer ähnlichen Größenordnung.

Die AbD ist somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von circa 1000 Patienten allein im DHR nicht machbar, selbst, wenn alle im DHR und vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten der Einzelerfassung zustimmen. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße ist eine Erweiterung um Daten anderer europäischer Register erforderlich. Initiativen zur Angleichung der jeweiligen nationalen Datensätze an einen gemeinsamen europäischen Standard werden bereits beschrieben. So erfolgte die umfangreiche Überarbeitung des aktuellen Datensatzes des DHR bereits unter der Berücksichtigung einer potenziellen europäischen Zusammenführung.

Alternative Schätzung zum Umfang der AbD auf Basis der annualisierten Blutungsraten

Als alternative Schätzung zum Umfang der AbD wird im Folgenden die Schätzung auf Basis der ABR dargestellt. Wie oben beschrieben, ist die Datenlage mit hohen Unsicherheiten behaftet, sodass auch für den Endpunkt ABR keine konkretisierte Abschätzung erfolgen kann und daher verschiedene Szenarien für die Schätzungen dargestellt werden.

Für den Endpunkt ABR ist aus den Übersichtsarbeiten von Miesbach 2019 und Davis 2019 ersichtlich, dass die ABRs der Vergleichstherapie in den verschiedenen Studien von 0 bis > 4 reichen. Im vorliegenden Konzept werden ABRs von 2,6 bis 3,6 unter der Vergleichstherapie

und ABRs von 0,6 bis 1 für die Intervention sowie Verteilungsverhältnisse zwischen Etranacogen Dezaparovec und der Vergleichstherapie von 1:1, 1:2, 1:4 und 1:5 angenommen.

Bei einer ABR von 0,8 unter Etranacogen Dezaparovec und einer ABR von 2,6 unter der Kontrolle werden 298 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 563 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt. Bei gleichbleibender ABR unter Etranacogen Dezaparovec und einer ABR von 3 unter der Kontrolle werden 174 (Verteilungsverhältnis 1:1) bis 325 (Verteilungsverhältnis 1:5) Patienten benötigt. Aus den untersuchten Szenarien geht hervor, dass das Verteilungsverhältnis einen großen Einfluss auf die für den Nachweis eines Vor- oder Nachteils benötigten Stichprobengrößen hat. Bei jeweils gegebenen ABRs für die Intervention sowie für die Vergleichstherapie ist die Stichprobengröße bei einem Verteilungsverhältnis von 1:5 etwa doppelt so groß wie bei einem Verteilungsverhältnis von 1:1.

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten zum Wechsel von Patienten auf die Getherapie mit Etranacogen Dezaparovec von der Prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten, erfolgen die folgenden Schätzungen auf Basis eines Verteilungsverhältnisses von 1:4. Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparovec und einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem Verteilungsverhältnis von 1:4 eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt wird. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten) benötigt. Da die benötigte Stichprobengröße mit zunehmender Effektgröße sinkt, würden z. B. bei einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie und einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparovec nur 136 Patienten benötigt.

Insgesamt kann aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten nicht eingeschätzt werden, in welcher Größenordnung die beobachteten Effekte liegen werden und somit kann der tatsächlich erforderliche Umfang der Beobachtung von den vorgestellten Schätzungen abweichen. Aus den getroffenen Annahmen ergeben sich jedoch verschiedene Szenarien, bei denen die für den Nachweis eines Vorteils von Etranacogen Dezaparovec notwendigen Patientenzahlen so niedrig sind, dass eine AbD allein im DHR durchführbar erscheint.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Etranacogen Dezaparovec gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die

statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Etranacogen Dezaparvovec soll die Prophylaxetherapie mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. Bei der Planung einer vergleichenden Datenerhebung in der vorliegenden Fragestellung muss daher ein Verfahren etabliert werden (z. B. mittels Target Trial Emulation), welches einen einheitlichen Beobachtungsstart zwischen den Patienten, die weiterhin mit der Faktor-IX-Prophylaxe behandelt werden und denen, die auf eine Gentherapie mit Etranacogen Dezaparvovec wechseln, gewährleistet.

Auswirkungen einer Anpassung des Anwendungsgebiets von Etranacogen Dezaparvovec gemäß Positive Opinion

Am 15.12.2022 hat die EMA eine Zulassungsempfehlung für Etranacogen Dezaparvovec ausgesprochen. Das empfohlene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit schwerer oder moderater Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Das vom G-BA genannte Anwendungsgebiet unterscheidet sich in mehreren Punkten von dem der Zulassungsempfehlung durch die EMA. Im vorliegenden Konzept wurde die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Sofern die Europäische Kommission der Zulassungsempfehlung der EMA folgt, ergeben sich für das vorliegende Konzept die folgenden Konsequenzen: Die Abgrenzung der Patientenpopulation müsste mindestens über den

Schweregrad der Hämophilie B sowie den Nachweis von Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte erfolgen. Mögliche weitere zu berücksichtigende Einschränkungen (z. B. Kontraindikationen) sind erst nach der Zulassung den Zulassungsunterlagen zu entnehmen. Diese Faktoren müssten für die AbD für alle Patienten verpflichtend erfasst werden.

Sofern keine über die im von der EMA empfohlenen Anwendungsgebiet genannten Einschränkungen der Patientenpopulation zu berücksichtigen sind, würde sich die Abschätzung der Anzahl der im Deutschen Hämophileregister (DHR) erfassten relevanten Patienten voraussichtlich nicht wesentlich ändern.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Etranacogen Dezaparvovec hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ^a
I(ntervention)	Etranacogen Dezaparvovec ^b
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ^b
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Blutungen <ul style="list-style-type: none"> - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - thromboembolische Ereignisse <p><i>Ergänzende Informationen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ <i>Zeit unter prophylaktischer Therapie mit Faktorkonzentraten</i> ▫ <i>Anzahl der verbrauchten Faktorkonzentrate, getrennt nach Bedarfs- und Prophylaxebehandlung</i>
<p>a. Gemäß Auftragskonkretisierung des G-BA ist die Population eingeschränkt auf Patienten mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter unter 1:700. Im vorliegenden Konzept wird die Population nicht aufgrund des Anti-AAV5-Antikörpertiters eingeschränkt; zur Begründung siehe oben.</p> <p>b. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Patienten mit leichter Hämophilie B, die mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung ausreichend therapiert sind, für eine Therapie mit einer Gentherapie nicht infrage kommen – selbst wenn sie formal von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Etranacogen Dezaparvovec umfasst sein sollten. Daher wird auf dieses Krankheitsstadium im Weiteren nicht eingegangen. Patienten mit moderater Hämophilie B können sowohl für eine Prophylaxe, als auch für eine Bedarfsbehandlung in Frage kommen. Sofern das angestrebte Therapieziel einer Gentherapie ein Patientenkollektiv adressiert, das eine regelhafte Prophylaxe benötigt, wäre eine alleinige Bedarfsbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Patienten mit schwerer Hämophilie B benötigen regelhaft eine Prophylaxe und eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der Regel nicht mehr ausreichend. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>AAV5: Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5</p>	

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Etranacogen Dezaparvovec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Deutsche Hämophilierregister kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (verpflichtende Dokumentation

notwendiger Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanter Endpunkte mit einheitlichen Meldezeitpunkten, Erhöhung der Patienten in Einzelmeldung sowie Dokumentation von UE-Endpunkten, ggf. Confounder) sowie weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) erforderlich.

- Die AbD zu Etranacogen Dezaparovec sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
 - Derzeit kann von weniger als 450 erwachsenen Patienten im relevanten Anwendungsgebiet in Deutschland ausgegangen werden.
 - Die benötigte Anzahl an Patienten für die AbD lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht konkret abschätzen. Für das wesentliche Therapieziel Blutungsfreiheit, operationalisiert als Anteil der Patienten ohne Blutungsereignis, sind daher verschiedene Szenarien beschrieben. Daran anschließend werden als Alternative verschiedene Szenarien für Schätzungen zum Umfang der AbD auf Basis des Endpunkts Blutungsereignisse, operationalisiert als ABR, dargestellt.
 - Bei der Annahme eines Anteils an Patienten mit Blutungsfreiheit von 25 % unter der Vergleichstherapie ergibt sich bei einem relativen Risiko von 2,5 (entspricht folglich einem Anteil an Patienten mit Blutungsfreiheit von 62,5 % für Etranacogen Dezaparovec) eine benötigte Stichprobengröße von 1056 Patienten, um einen Vorteil von Etranacogen Dezaparovec unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ($RR = 2,0$) abzuleiten. Bei einem entsprechenden Anteil an Respondern von 30 % unter der Vergleichstherapie werden bei einem RR von 2,5 (entspricht einem Anteil an Respondern von 75 % unter Etranacogen Dezaparovec) aufgrund der höheren Anzahl an Ereignissen 764 Patienten benötigt.
 - Unter der Annahme einer ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparovec und von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,23) und einem Verteilungsverhältnis der Therapien von 1:4 wird unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese (Rate Ratio = 0,5) eine Stichprobengröße von insgesamt 201 Patienten benötigt. Bei einer höheren ABR unter Etranacogen Dezaparovec von 0,8 bzw. 1 werden bei einer ABR von 2,6 unter der Vergleichstherapie (daraus folgt ein Rate Ratio von 0,31 bzw. 0,38) aufgrund der niedrigeren Risikoreduktion größere Stichproben (486 bzw. 1616 Patienten)

benötigt. Bei höherer ABR unter der Vergleichstherapie bei einer gegebenen ABR unter Etranacogen Dezaparvovec sinkt die benötigte Stichprobengröße, z. B. auf 136 Patienten bei einer ABR von 3 unter der Vergleichstherapie und ABR von 0,6 unter Etranacogen Dezaparvovec.

- Für die beschriebenen Szenarien auf Basis der Blutungsfreiheit ist eine Erweiterung der AbD um Daten anderer europäischer Register notwendig und muss durch den verantwortlichen pU geprüft werden. Für die ABR ergeben sich verschiedene Szenarien, nach denen eine AbD allein auf Basis von Patienten in Deutschland durchführbar erscheint. Es wird empfohlen, regelmäßige, vorab geplante Zwischenanalysen durchzuführen und deren Konsequenz für die laufende AbD, z. B. hinsichtlich Umfang und damit auch Fallzahl, zu diskutieren.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung ist es erforderlich, entsprechende Maßnahmen, z. B. mittels Trial Target Emulation, im Register zu etablieren.