



Gesellschaft für Thrombose- und
Hämostaseforschung e.V.

Geschäftsstelle Hannover

Feodor-Lynen-Str. 5 • 30625 Hannover
Tel. 0511.532 8488
Fax: 0511 532 4147
mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. September 2016

**Gemeinsame Stellungnahme
der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und
der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Albutrepenonacog alfa

veröffentlicht am 22. September 2016

Vorgangsnummer 2016-06-01-D-227

IQWiG Bericht Nr. 421

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) ist das erste Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B. Albutrepenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa als mindestens beträchtlich ein. Der Bericht zur frühen

Nutzenbewertung wurde vom G-BA erstellt. In der Zusammenfassung wird die Aussagekraft der Zulassungsstudien als gering für die Festlegung des Zusatznutzens angesehen.

Unsere Anmerkungen sind:

- Albutrepenonacog alfa ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IV(FIX)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit durch die Fusion mit Albumin.
- Bei Behandlungsintervallen von 7-14 Tagen liegen die Blutungsraten im Bereich anderer plasmatischer oder rekombinanter FIX-Präparate, die 2-3mal wöchentlich appliziert werden.
- Eine Bildung von Anti-FIX-Antikörpern wurde unter Albutrepenonacog alfa in den Zulassungsstudien nicht, in der Extensionsstudie bei einem Patienten beobachtet.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 14 Tage. Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.

2. Einleitung

Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1].

Im Jahr 2014 wurden 698 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist

- | | |
|---------------|---------------|
| - schwer | 252 Patienten |
| - mittel | 149 |
| - leicht | 138 |
| - Faktor >15% | 59 |

Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar sind Daten aus Österreich und der Schweiz. Das Verhältnis von Patienten mit Hämophilie A zu Hämophilie B liegt bei 85:15%.

Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und zu verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten.

3. Stand des Wissens

Hämophilie B wird verursacht durch einen Mangel an Faktor IX, einer Serinprotease mit zentraler Bedeutung in der Koagulationskaskade. Im Unterschied zur Hämophilie A, verursacht durch große Inversionen innerhalb des FVIII-Gens, liegen der Hämophilie B häufig einzelne Punktmutationen oder Deletionen zugrunde. Dadurch sind bei vielen Patienten mit Hämophilie B Restaktivitäten von FIX-Protein nachweisbar.

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten infundiert. Dadurch wird ein FIX-Spiegel von >1% aufrechterhalten.

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland 7 Plasma-basierte und zwei rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von $\geq 95\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung.

Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt bei 1-5%, niedriger als bei der Hämophilie A. Grund ist möglicherweise die höhere Restaktivität von Faktor IX. Das Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen FIX korreliert mit dem Genotyp.

Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, marktreife Ansätze für Präparate mit längerer Halbwertszeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Hämophilie B

Präparat	Arzneimittel	Zulassung	
		EMA	FDA
rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)	Albutrepenonacog alfa	X	X
rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)	Eftrenonacog alfa	X	X
N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)			

Bei Albutrepenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit Albumin fusioniert. Dadurch wird die Halbwertszeit auf etwa das Fünffache verlängert. Das erlaubt eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle.

4. Dossier und Bewertung von Albutrepenonacog alfa

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Albutrepenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Entsprechend den AMNOG-Regularien wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Zum Vergleich geeignet sind alle zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate.

4.2. Studien

Basis des Dossiers sind 7 Patientenkohorten aus vier nicht-randomisierten Studien, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Albutrepenonacog alfa

Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N
CSL654_2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13
			Behandlung bei Bedarf	4
CSL654_3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	38
		10 Tage	Prophylaxe - Bedarf	7
		14 Tage	Prophylaxe	21
CSL654_3002	<12 Jahre	7 Tage	Behandlung bei Bedarf	22
		14 Tage	Prophylaxe	27
CSL654_3003	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	6

Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Albutrepenonacog alfa mit einem oder mehreren, anderen FIX-Präparaten vor.

4.3. Endpunkte

4.3.1. Mortalität

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-B-Patienten.

4.3.2. Morbidität

Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie B sind

- die Verhütung von Blutungen
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen
- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Ein akzeptierter Messparameter der prophylaktischen Wirksamkeit von Hämophilie-B-Präparaten ist die mediane Anzahl annualisierter Blutungsepisoden. Ergebnisse zu Albutrepenonacog alfa sind Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Albutrepenonacog alfa

Studie	Alter	Intervall	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate	
					Mittel	Median

2004	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	13	4,35	2,27
			Behandlung bei Bedarf	4	26,8	26,88
3001	12-65 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	38	1,24	0
		10 Tage	Prophylaxe – Bedarf	7	0,82	0
		14 Tage	Prophylaxe	21	1,96	1,08
		7 Tage	Behandlung bei Bedarf	22	20,28	18,65
3002	<12 Jahre	7 Tage	Prophylaxe	27	3,78	3,12
3003	<12 Jahre	14 Tage	Prophylaxe	6	3,11	3,46

Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in Blutungstherapie als auch in der Prophylaxe. Tendenziell liegt die Zahl der Blutungsepisoden unter den Daten von plasmatischen und rekombinanten FIX-Präparaten []. Auffallend ist die sehr niedrige Blutungsrate in der Prophylaxe mit 14tägigen Intervallen.

4. 3. Nebenwirkungen

Bei den Studienpatienten traten keine Antikörper unter Albutrepenonacog alfa auf. Im Dossier wird von einem 11jährigen Patienten im Arm 4 der Extensionsstudie berichtet, bei dem an Tag 13 der Behandlung mit 50 IU/kg KG Hemmkörper auftraten. Der Patient hatte in der molekulargenetischen Analyse eine große Deletion im FIX-Gen.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Albutrepenonacog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FIX-Präparate, vielleicht ist sie höher. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig.

Das Innovative an Albutrepenonacog alfa ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 14 Tagen.

Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Albutrepenonacog alfa nicht zuverlässig quantifizierbar.

6. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 2. 9. 2016. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435



Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) in Kooperation mit Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die GTH

Prof. Dr. med. Bettina Kemkes-Matthes

für die DGHO

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand