



Gesellschaft für Thrombose- und  
Hämostasenforschung 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

23. April 2019

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

## **Damoctocog alfa pegol**

**veröffentlicht am 1. April 2019**

**Vorgangsnummer 2019-01-01-D-425**

**IQWiG Bericht Nr. 745**

1. Zusammenfassung
  2. Einleitung
  3. Stand des Wissens
  4. Dossier und Bewertung von Damoctocog alfa pegol (Jivi®)
    4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    4. 2. Studien
    4. 3. Endpunkte
      4. 3. 1. Mortalität
      4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 3. Nebenwirkungen
    4. 4. IQWiG Bericht
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
  6. Literatur
-

## 1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist bereits das siebte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A. Damoctocog alfa pegol ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Damoctocog alfa pegol ist nicht zugelassen für bisher unbehandelte Patienten. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol**

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Damoctocog alfa pegol ist ein weiteres, rekombinantes, halbwertsverlängertes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist seine Pegylierung, wodurch die Prophylaxe-Intervalle verlängert werden können.
- Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko unter FVIII-Substitution ist die prophylaktische Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol auch bei Verlängerung der Applikationsintervalle auf 5 und 7 Tage hoch. Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich anderer FVIII-Präparate.
- Eine Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern wurde unter Damoctocog alfa pegol in der Zulassungsstudie nicht beobachtet.
- Daten direkter vergleichender Studien zu anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor.
- Der IQWiG Bericht ist sehr knapp. Entscheidende Parameter wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder von Antikörpern gegen PEG werden nicht erwähnt. Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem Arzneimittel und zu dieser Indikation ausreichend erfasst und bewertet wurden.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Alle bisher eingereichten Dossiers zu neuen FVIII-Präparaten waren unvollständig für eine Nutzenbewertung.

Die Pegylierung von Damoctocog alfa pegol und die damit verbundenen, längeren Therapie-Intervalle könnten die Lebensqualität der Patienten und die Compliance verbessern. Das wären sinnvolle Endpunkte einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol.

## 2. Einleitung

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

Mit Stand vom 5. Februar 2019 waren für das Jahr 2017 3.339 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2], die Meldungen sind nicht vollständig. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 60%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere 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.

Im Deutschen Hämophilie-Register werden auch die Patienten mit Hemmkörper-Aktivität erfasst. Der Anteil bei den Kindern und Jugendlichen lag im Jahr 2017 bei 4,6% [2].

## 3. Stand des Wissens

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

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate mit und ohne Verlängerung der Halbwertszeit zur Verfügung, seit 2018 auch ein bispezifischer Antikörper. Bei den beiden Gruppen gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von  $\geq 90\%$  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.

Eine große Herausforderung in der Betreuung von Hämophilie-Patienten ist die Verbesserung der Prophylaxe durch Steigerung der Compliance (Adhärenz) [5]. Die häufig erforderlichen Injektionen im zweitägigen Abstand oder dreimal pro Woche reduzieren die Compliance. Ursache ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FVIII-Präparate. Eine verlängerte Halbwertszeit kann die Compliance steigern.

**Tabelle 1: Rekombinante FVIII-Präparate mit chemischer Modifikation**

Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation
Damoctocog alfa pegol	Jivi®	pegyliert
Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin
Lonoctocog alfa	Afstyla®	einkettiges Polypeptid
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi®	pegyliert
Toroctocog alfa pegol	Esperoct®	pegyliert (FDA Zulassung 2/19)

Damoctocog alfa pegol (früher BAY94-9027) ist ein rekombinanter Faktor VIII, der chemisch mit Polyethylenglycol (PEG, Polyäthylenglykol) konjugiert wurde. Durch die Pegylierung wird der natürliche Abbauprozess verzögert. Pegylierung ist ein gängiges Verfahren in der Arzneimittelherstellung. In der Hämatologie/Onkologie wird es u. a. bei den Zytokinen Interferon  $\alpha$ , Granulozyten-Kolonie-stimulierendem-Faktor (G-CSF) und Erythropoietin, bei den Zytostatika Asparaginase, Doxorubicin und Irinotecan, sowie in der Hämostaseologie beim Faktor VIII (Rurioctocog alfa pegol) und Faktor IX (Nonacog beta pegol) verwandt. Die Halbwertszeit von Damoctocog ist um das 41% verlängert, die AUC um 42% erhöht.

**Tabelle 3: Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol**

Studie	Alter	Behandlung	N <sup>1</sup>	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate <sup>2</sup>
13024 [7]	12 – 65 Jahre	Prophylaxe	13	2x / Woche nicht geeignet für Randomisierung	4,1 <sup>3</sup>
			11	2x / Woche geeignet, aber nicht randomisiert	1,9
			43	alle 5 Tage	1,9
			43	alle 7 Tage	3,9
		bei Bedarf	20		23,4

<sup>1</sup>N – Anzahl Patienten, <sup>2</sup>annualisierte Blutungsrate, Median; <sup>3</sup>Ergebnis für Neue Therapie;

#### 4. Dossier und Bewertung von Damoctocog alfa pegol

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht zwar dem Vorgehen in vorangehenden Verfahren zu neuen Arzneimitteln bei der Hämophilie A, aber nicht mehr der Versorgungsrealität. Bei Patienten mit niedriger Compliance oder anderen Gründen für längere Applikationsintervalle sind FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit die zweckmäßige Vergleichstherapie.

##### 4.2. Studien

Basis des Dossiers zu Damoctocog alfa pegol sind die Studien

- 13024, international, multizentrisch
- 13401

Unterschieden wurde eine Gabe von Damoctocog alfa pegol als Behandlung oder als Prophylaxe. Die Studie 13024 wird vom pharmazeutischen Unternehmer als teilrandomisierte Phase II/III-Studie bezeichnet. Patienten erhielte eins von drei Behandlungsschemata

- 2x/Woche, initial mit 25 IU/kg, ab Woche 10 mit 30-40 IU/kg KG
- alle 5 Tage, 45 IU/kg

- alle 7 Tage, 60 IU/kg

Die Intervalle wurden in einer Run-in-Phase ermittelt, in der Patienten 2x/Woche mit 25 IU/kg behandelt wurden. Patienten mit >1 Blutung erhielten anschließend 30-40 IU 2x/Woche. Patienten mit  $\leq 1$  Blutung wurden randomisiert zwischen einer prophylaktischen Behandlung alle 5 oder alle 7 Tage. Nicht-randomisierte Patienten wurden weiterhin 2x/Woche behandelt.

Bei Bedarf, d. h. bei unzureichender Wirksamkeit, konnte die Dosis erhöht oder das Behandlungsintervall verkürzt werden.

An den Teil A der Studie über 36 Wochen schloss sich eine Extensionsphase von mindestens 6 Monaten an.

In der Phase-I-Studie 13401 wurden Plasmaspiegel im Vergleich zu Octocog alfa bestimmt. Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

### **4. 3. Endpunkte**

#### **4. 3. 1. Mortalität**

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, 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-A-Patienten.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

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

Die Effektivität von Damoctocog alfa pegol in der Prophylaxe, gemessen als annualisierte Blutungsrate (ABR), ist hoch. Bei den längeren Intervallen von 5 bzw. 7 Tagen liegt die ABR bei 1,9 bzw. 3,9 Tagen. In der Extensionsphase der Patienten mit dem Intervall von 7 Tagen lag die ABR bei 0.96.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

74,6% der Patienten berichteten ein unerwünschtes Ereignis. Bei 12 Patienten (9%) wurde das Ereignis als Therapie-assoziierte bewertet. Bei zwei Patienten traten Hypersensitivitätsreaktionen im Zusammenhang mit der Behandlung auf. Bei einem Patienten wurde ein transients Anti-IgM Antikörper gegen PEG nachgewiesen.

Inhibitorische Antikörper in einer Konzentration von  $\geq 0,6$  BU/mL wurde bei keinem Patienten im Therapieverlauf nachgewiesen.

### **4. 4. IQWiG Bericht**

Der IQWiG Bericht ist sehr knapp und beschränkt sich im Wesentlichen auf methodische Aspekte. Die Daten zur Wirksamkeit von Damoctocog alfa pegol werden nicht ausgewertet, entscheidende Parameter wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder von Antikörpern gegen PEG nicht erwähnt.

Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem Arzneimittel und zu dieser Indikation ausreichend erfasst und bewertet wurden.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Damoctocog alfa pegol ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Halbwertszeit ist gegenüber den bisher gängigen, rekombinanten Präparaten verlängert. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FVIII-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist bei vorbehandelten Patienten niedrig.

Ein möglicher Zusatznutzen von Damoctocog alfa pegol liegt in einer Erhöhung der Lebensqualität durch größere Injektionsintervalle und/oder in einer Erhöhung der Compliance durch die längeren Injektionsintervalle. Dies wären sinnvolle Ziele einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Damoctocog alfa pegol.

## 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 9. 11. 2015. <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](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Tiede A: Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. J Throm Haemost 13 Suppl 1:S176-179, 2015. DOI: [10.1111/jth.12929](https://doi.org/10.1111/jth.12929)
6. Shah A, Coyle T, Lalezari S et al.: BAY 94-9027, a PEGylated recombinant factor VIII, exhibits a prolonged half-life and higher area under the curve in patients with severe haemophilia A: Comprehensive pharmacokinetic assessment from clinical studies. Haemophilia 24:733-740, 2018. DOI: [10.1111/hae.13561](https://doi.org/10.1111/hae.13561)
7. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH et al.: Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. J Thromb Haemost 15:411-419, 2017. DOI: [10.1111/jth.13597](https://doi.org/10.1111/jth.13597)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophilizentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Andreas Tiede*



(MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die GTH

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

für die DGHO

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand