



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. April 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**

## **Efmoroctocog alfa**

**veröffentlicht am 1. April 2016**

**Vorgangsnummer 2016-01-01-D-195**

**IQWiG Bericht Nr. 376**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Efmoroctocog alfa (Elocta®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
    4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

### **1. Zusammenfassung**

Die Frühe Nutzenbewertung von Efmoroctocog alfa (Elocta®) ist das dritte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus

---

humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat sich zum Nachweis der Wirksamkeit für den indirekten Vergleich mit den Ergebnissen von 8 publizierten Studien zu rekombinanten FVIII-Präparaten bei vergleichbaren Patientenkollektiven entschieden. Er sieht für Efmoroctocog alfa den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an.

Unsere Anmerkungen sind:

- Efmoroctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit durch eine Verzögerung des lysosomalen Abbaus.
- Der G-BA hat sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als Vergleichstherapie festgelegt. Mangels einer randomisierten Studie vergleicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse von Efmoroctocog alfa mit publizierten Ergebnissen von 7 anderen, rekombinanten FVIII-Präparaten in 8 Studien. Dabei zeigt sich eine vergleichbare oder niedrigere Blutungsrate unter Efmoroctocog alfa.
- Eine Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern wurde unter Efmoroctocog alfa in der Zulassungsstudie nicht beobachtet.
- Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich mit plasmatischen FVIII-Präparaten fehlen.

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 längere Halbwertszeit von Efmoroctocog alfa kann die mediane Blutungsrate senken, die Behandlungssicherheit steigern und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Das wären sinnvolle Endpunkte einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa.

## 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].

Im Jahr 2014 wurden 3.766 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 59%. 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.

## 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 zur Verfügung. In 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.

Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%. Einige Inhibitoren bilden sich spontan zurück, andere können zum Krankheitsbild der Hemmkörper-Hämophilie führen und erfordern aufwändige Maßnahmen zur Induktion einer Immuntoleranz [6]. In einer aktuellen, randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [7].

Ein weiteres belastendes Problem ist die kurze Halbwertszeit der verfügbaren FVIII-Präparate. Bei Efmoroctocog alfa wurde ein rekombinantes FVIII-Molekül mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin G1 fusioniert. Das Fc-Fragment bindet an den neonatalen Fc $\gamma$ -Rezeptor und nutzt damit einen physiologischen Weg, mit dem Immunglobuline vor lysosomalem Abbau geschützt werden.

#### 4. Dossier und Bewertung von Efmoroctocog alfa

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Vorgehen in den ähnlich gelagerten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Simoctocog alfa und Turoctocog alfa.

##### 4.2. Studien

Basis des Dossiers ist 997HA301, eine Phase-III-Studie mit partieller Randomisation, siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Design der Zulassungsstudie zu Efmoroctocog alfa**

Arm	Behandlung	Efmoroctocog - Applikation	N
1	individuelle Prophylaxe	25-65 IU/kg alle 3-5 Tage	118
2	wöchentliche Prophylaxe	65 IU/kg wöchentlich	24
3	Behandlung bei Bedarf	10-50 IU/kg,	23

Alle Patienten, die bisher regelmäßig prophylaktisch behandelt wurden, wurden in Arm 1 aufgenommen. Patienten, die bisher nach Bedarf behandelt wurden, konnten entweder in Arm 1 aufgenommen werden oder zwischen den Armen 2 und 3 randomisiert werden. Ergebnisse sind in einem Peer-Review Journal publiziert [8].

Grundlage des Dossiers sind die Patienten im Arm A. Diese Patienten wurden nicht randomisiert.

Der pharmazeutische Unternehmer akzeptiert formal alle zugelassenen Präparate als Vergleichstherapie. Er führt eine Literaturrecherche zu publizierten Studien mit rekombinanten FVIII-

Präparaten durch, in denen die Endpunkte mit denen der Zulassungsstudie 997HA301 übereinstimmen, und nimmt diese publizierten Daten als Vergleich.

Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich zu Efmoroctocog alfa mit einem oder mehreren, anderen FVIII-Präparaten vor.

### **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 prophylaktische Gabe von Efmoroctocog alfa führte zu einer medianen Anzahl annualisierter Blutungsepisoden von 1,6. Dieser Wert liegt niedriger als der Mittelwert der gepoolten, vom pU ausgewählten Vergleichsstudien.

Methodisch gibt diese Berechnung einen Einblick in die mögliche Wirksamkeit von Efmoroctocog alfa im Vergleich zu anderen rekombinanten FVIII-Präparaten. Da die Patientenpopulationen in den Studien sehr unterschiedlich sind in Bezug auf relevante Faktoren wie Alter der Patienten, Herkunft und Behandlungsregion, Dauer und Intensität der Vortherapie, das eingesetzte FVIII-Präparat u. a. ist der Vergleich als orientierend zu werten.

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

Die Rate von Alloantikörpern ist unter Efmoroctocog alfa sehr niedrig. Bei insgesamt 165 Patienten traten keine inhibitorischen Antikörper auf.

## **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Das Innovative an Efmoroctocog alfa ist die längere Halbwertszeit aufgrund des verzögerten lysosomalen Abbaus. Das kann die mediane Blutungsrate senken und die Behandlungssicherheit steigern. Längere Injektionsintervalle können auch die Lebensqualität der Patienten steigern. Das wären sinnvolle Ziele einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa.

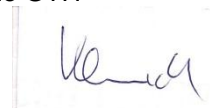
## 6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

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
5. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007.
6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013.
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: Source of Factor VIII replacement (PLASMATIC OR RECOMBINANT) and incidence of inhibitory alloantibodies in previously untreated patients with severe hemophilia A: The multicenter randomized Sippet Study. ASH Annual Meeting 2015, Abstract 5. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper82866.html>
8. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 123:317-325, 2014. DOI:

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, 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



Dr. med. Robert Klamroth

für die DHGO



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand