



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

6. Oktober 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**

Eftrenonacog alfa

veröffentlicht am 15. September 2016

Vorgangsnummer 2016-06-15-D-233

IQWiG Bericht Nr. 422

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Eftrenonacog alfa (Alprolix®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Therapie / Prophylaxe
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa (Alprolix®) ist das zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B. Eftrenonacog alfa hat einen Orphan-Drug-Status. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer schätzt den

Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa als beträchtlich ein. Der Bericht zur frühen Nutzenbewertung wurde vom G-BA erstellt. Er enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens. In der Zusammenfassung wird das Verzerrungspotenzial der Zulassungsstudien als hoch angesehen. Unsere Anmerkungen sind:

- Eftrenonacog alfa ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX (FIX)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die längere Halbwertszeit durch die Fusion mit der Fc-Komponente von Antikörpern (rFIXFc).
- Bei Prophylaxe-Intervallen von 7-16 Tagen oder bei einer individualisierten Prophylaxe liegen die Blutungsraten im Bereich von plasmatischen oder rekombinanten FIX-Präparate, die 2-3mal wöchentlich appliziert werden.
- Eine Bildung von Anti-FIX-Antikörpern wurde unter Eftrenonacog alfa in den Zulassungsstudien nicht beobachtet.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Eftrenonacog alfa liegt in der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 16 Tage. Mangels randomisierter oder vergleichender Studien ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog 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 schwerer Krankheitsausprägung 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 Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen 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 substitutionspflichtigen 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		Frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG
		EMA	FDA	
rFIX-FP (Albumin-Fusionsprotein)	Albutrepenonacog alfa	X	X	X (Beschlussfassung wird vorbereitet)
rFIX-Fc (Fc-Fusionsprotein)	Eftrenonacog alfa	X	X	
N9-GP (rFIX-PEG, pegylierter FIX)	Nonacog alfa pegol	-	-	

Bei Eftrenonacog alfa wurde ein rekombinantes FIX-Molekül mit der Fc-Komponente eines Antikörpers (IgG1) fusioniert (rFIXFc). Dasselbe Konzept liegt der Herstellung von Efmoroctocog alfa für Patienten mit Hämophilie A zugrunde (*Frühe Nutzenbewertung, Verfahren 2016-01-01-D-195*). Das Fc-Fragment bindet an den neonatalen Fc γ -Rezeptor und nutzt damit einen physiologischen Weg, mit dem Immunglobuline vor lysosomalem Abbau geschützt werden. Gegenüber anderen nicht modifizierten FIX-Molekülen ist die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa verlängert und die Clearance erniedrigt. Das erlaubt Patienten eine Verlängerung der Prophylaxe-Intervalle.

4. Dossier und Bewertung

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eftrenonacog 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 einschl. Albutreponacog alfa.

4.2. Studien

Basis des Dossiers sind Daten aus drei Studien, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Eftrenonacog alfa

Studie	Alter der Patienten	Behandlungsintervall	Therapieziel	N
B-LONG	≥12 Jahre	Wöchentlich	Prophylaxe	63
		individualisiert	Prophylaxe	29
		bei Bedarf	Therapie	27
		perioperativ	Prophylaxe	12
Kids-B-LONG	<6 Jahre	1-2/Woche	Prophylaxe	15
	6-<12 Jahre	1-2/Woche	Prophylaxe	15
		perioperativ	Prophylaxe	2
B-YOND	Extension von B-LONG und Kids-B-LONG	Wöchentlich	Prophylaxe	116
		8-16 Tage oder 2x/Monat	Prophylaxe	

B-LONG ist eine nichtrandomisierte Phase-3-Studie. Ergebnisse wurden im New England Journal of Medicine publiziert [5]. Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Eftrenonacog alfa gegenüber 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

4.3.2.1. Therapie / Prophylaxe

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, deren Anzahl mit der verabreichten Substitutionsdosis pro Zeit umgekehrt korreliert. Ergebnisse zu Eftrenonacog alfa sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Eftrenonacog alfa

Studie	Behandlungsintervall	Therapieziel	N	annualisierte Blutungsrate
				Median
B-LONG	wöchentlich	Prophylaxe	63	2,95
	individualisiert	Prophylaxe	29	1,38
	bei Bedarf	Therapie	27	17,69
	perioperativ	Prophylaxe	12	
Kids-B-LONG	1-2/Woche (<6 Jahre)	Prophylaxe	15	1,09
	1-2/Woche (6-<12 Jahre)	Prophylaxe	15	2,13
	perioperativ	Prophylaxe	2	
B-YOND	wöchentlich	Prophylaxe	93	2,28 – 2,42
	8-16 Tage oder 2x/Monat	Prophylaxe	23	0,00 – 3,13

Die annualisierten Blutungsraten liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate, sowohl in der Therapie als auch in der Prophylaxe. Numerisch liegt die Zahl der Blutungsepisoden unter den Daten von plasmatischen und rekombinanten FIX-Präparaten. Auffallend ist die niedrige Blutungsrate bei der individualisierten Prophylaxe. [lad](#)

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

In der B-LONG-Studie zeigt die mit dem Haem-A-QoL Instrument erhobene krankheitsbezogene Lebensqualität globale Verbesserungen gegenüber Studienbeginn zu Woche 26 und Woche 52 bei erwachsenen Patienten. Das Ausmaß der Verbesserungen ist für mindestens die Hälfte der Patienten möglicherweise klinisch relevant. Im G-BA-Bericht wird diesem Ergebnis wenig Gewicht gegeben, da wegen der fehlenden Kontrollgruppe ein hohes Verzerrungspotenzial bestünde.

Es ist anzumerken, dass auch eine kontrollierte Studie hoch anfällig für Verzerrungspotenziale wäre, da keine Möglichkeit zur Verblindung besteht. Der wesentliche Unterschied zwischen einer Therapie mit konventionellen Konzentraten (2x pro Woche) und einem halbwertszeitsverlängerten Konzentrat (1x alle 10-14 Tage) ist das verlängerte Injektionsintervall. Dieser Unterschied kann nicht verblindet werden, weshalb in einer entsprechend angelegten Studie ein Verzerrungspotenzial dadurch besteht, dass teilnehmende Patienten QoL-Befragungen im Sinne eines "gewünschten" Ergebnisses beantworten.

Indes erscheint eine Verbesserung der Lebensqualität auch aufgrund der in der B-LONG-Studie erhobenen Daten plausibel, da nicht nur seltenere Injektionen, sondern auch die wesentlich höhere Faktor-Aktivität unter der Therapie ein erhöhtes Sicherheitsgefühl, bessere Möglichkeiten der Partizipation an sozialen Aktivitäten und eine höhere körperliche Aktivität ermöglichen. Dies ist ein klinisch relevanter Vorteil von Eftrenonacog alfa gemäß des in der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer geforderten Ziels einer Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

4.3.3. Nebenwirkungen

Bei den Studienpatienten traten keine Antikörper unter Eftrenonacog alfa auf.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Eftrenonacog 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 Eftrenonacog alfa ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle, damit der Reduktion der erforderlichen Infusionen und der Perspektive einer stärker individualisierten Prophylaxe.

Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Eftrenonacog 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
5. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074

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) und Prof. Dr. Hanno Riess (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, 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