



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. Mai 2017

**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**

Lonoctocog alfa

veröffentlicht am 2. Mai 2017

Vorgangsnummer 2017-02-01-D-273

IQWiG Bericht Nr. 506

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lonoctocog alfa (Elocta®)
 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 Lonoctocog alfa (Afstyla®) ist das vierte 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) leitet aus den vorgelegten Daten für Lonoctocog alfa einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an.

Unsere Anmerkungen sind:

- Lonoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist seine Struktur als einkettiges Polypeptid, das mit einer höheren Affinität an den von-Willebrand-Faktor (VWF) bindet. Die Halbwertszeit des Moleküls wird dadurch im Vergleich zu Octocog alfa geringfügig verlängert.
- Die hämostatische Wirksamkeit von Lonoctocog alfa ist hoch. Daten direkt vergleichender Studien zu anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor.
- In der Zulassungsstudie wurde die Prophylaxe mit Lonoctocog alfa bei geeigneten Patienten seltener als üblich verabreicht.
- Eine Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern wurde unter Lonoctocog alfa in der Zulassungsstudie nicht beobachtet.

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 etwas längere Halbwertszeit von Lonoctocog alfa und die damit verbundene seltenere Dosierung könnten die Lebensqualität der Patienten und die Compliance verbessern. Das wären sinnvolle Endpunkte einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Lonoctocog 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 2015 wurden 3.356 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. 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.

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].

Eine große Herausforderung in der Betreuung von Hämophilie-Patienten ist die Verbesserung der Prophylaxe durch Steigerung der Compliance (Adhärenz). 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.

Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Molekül, in dem die Schwer- und die Leichtkette von Faktor VIII kovalent fusioniert wurden. Dieses Polypeptid bindet mit höherer Affinität an den von-Willebrand-Faktor. Dadurch wird die Stabilität erhöht. Die Halbwertszeit von Lonoctocog ist mit 14,5 h geringfügig länger als die von Octocog alfa mit 13,3 h [8].

Tabelle 1: Wirksamkeit von Lonoctocog alfa

Studie	Patienten	Ziel	N ¹	hämostatische Wirksamkeit ²
CSL627_1001 (AFFINITY) [9]	12 – 65 Jahre	Bedarfsbehandlung	46	92,4%
	12 – 65 Jahre	Prophylaxe	127	92,2%
CSL627_3002 [10]	<12 Jahre	Prophylaxe	80	94%

¹N – Anzahl Patienten, ²Beurteilung der hämostatischen Wirksamkeit mit exzellent oder gut durch den behandelnden Arzt

4. Dossier und Bewertung von Lonoctocog 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 Efmoroctocog alfa, Simoctocog alfa und Turoctocog alfa.

4.2. Studien

Basis des Dossiers sind die beiden Studien CSL627_1001 (AFFINITY) und CSL627_3002. Beide Studien sind einarmig. Beide Studien sind in Peer-Review-Journals publiziert [9, 10]

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 Lonoctocog alfa in der Prophylaxe, gemessen als mittlere Zahl der Durchbruchblutungen pro Patient und Jahr, erscheint im Vergleich zu anderen Studien sehr gut [9]. Das Dosierregime wurde dabei vom behandelnden Arzt in Kenntnis des klinischen Schweregrades und der Bedürfnisse des Patienten festgelegt. Dabei erhielten von 132 Patienten 9 (7%) eine Prophylaxe jeden 2. Tag, 72 (55%) eine Prophylaxe 3 Mal pro Woche und 44 (33%) eine Prophylaxe 2 Mal pro Woche. Ein Drittel der Patienten konnte somit seltener behandelt werden, als dies üblicherweise empfohlen wird, offenbar ohne dass die Effektivität der Prophylaxe reduziert war. Dies kann zum Teil auf die verlängerte Halbwertszeit von Lonoctocog alfa zurückgeführt werden, zum Teil aber auch auf die Auswahl der Patienten. Ein Vergleich zu anderen Studien ist nicht möglich.

Die prophylaktische Gabe von Lonoctocog alfa führte zu einer medianen Anzahl annualisierter Blutungsepisoden von 3,7 bei Kindern [10] und von 1,1 bei Heranwachsenden und Erwachsenen [9]. Dieser Wert liegt niedriger als der Mittelwert der gepoolten Vergleichsstudien, die in früheren Studien der frühen Nutzenbewertung diskutiert wurden.

Methodisch gibt diese Berechnung einen Einblick in die mögliche Wirksamkeit von Lonoctocog 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.

Der Gesamtverbrauch an Faktor VIII lag in der Studie mit Heranwachsenden und Erwachsenen bei 4.283 IE/kg pro Jahr und damit nicht wesentlich höher als der Gesamtverbrauch in einer Studie mit dem halbwertszeitverlängerten Eftrenonacog alfa von 4.118 IE/kg [11].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate von Alloantikörpern ist unter Lonoctocog alfa sehr niedrig. Bei insgesamt 253 Patienten traten keine inhibitorischen Antikörper auf.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Lonoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Halbwertszeit ist geringfügig verlängert, was bei einem Drittel der Patienten in einer Prophylaxe-Studie für eine seltenere Dosierung genutzt werden konnte. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FVIII-Präparate. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist bei vorbehandelten Patienten niedrig.

Ein möglicher Zusatznutzen von Lonoctocog alfa 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 Lonoctocog alfa.

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
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. DOI: 10.1182/blood-2006-11-056317
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. DOI: 10.1056/NEJMoa1208024
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1516437
8. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M et al.: Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia 22:730-738, 2016. DOI: 10.1111/hae.12985
9. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA et al.: Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 128:630-637, 2016. DOI: 10.1182/blood-2016-01-687434
10. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G et al.: Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. J Thromb Haemost 15:636-644, 2017. DOI: 10.1111/jth.13647
11. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R et al.: Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. J Thromb Haemost 12: 1788-1800, 2014. DOI: 10.1111/jth.12723

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Andreas Tiede (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, 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, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, 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