



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. Februar 2018

**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**

Nonacog beta pegol

veröffentlicht am 22. Februar 2018

Vorgangsnummer 2017-11-01-D-322

IQWiG Bericht Nr. 590

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nonacog beta pegol (Refixia®)
 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 Nonacog beta pegol (Refixia®) ist das dritte Verfahren für ein neues Arzneimittel zu Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie B im Alter von 13 Jahren und älter. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Nonacog ist ein hoch wirksames rekombinantes Faktor-IX(FIX)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie B. Besonderheit ist die veränderte Pharmakokinetik, die längere Infusionsintervalle sowie eine geringe Dosierung in Einheiten pro Woche erlaubt.
- Die Wahl von herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist nicht mehr angemessen. Geeignet ist der Vergleich mit den halbwertzeitverlängerten FIX-Produkten, die kürzlich auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden.
- Bei Behandlungsintervallen von 7 Tagen liegen die annualisierten Blutungsraten in der Dosierung von 40 I.E./kg KG mindestens im Bereich anderer plasmatischer oder rekombinanter FIX-Präparate, möglicherweise niedriger. Ein direkter Vergleich mit anderen Produkten liegt nicht vor.
- Die Auswertung des pharmazeutischen Unternehmers orientiert sich am Parameter „Auflösung von Zielgelenken“. Dieser Parameter ist patientenrelevant, erlaubt aber keinen Vergleich mit Studien bei anderen FIX-Präparaten.
- Die Inzidenz von Hemmkörpern gegen Faktor IX war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Unter Nonacog beta pegol traten keine Hemmkörper auf.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten substanziell von der Methodik der Nutzenbewertung. Der Zusatznutzen von Nonacog beta pegol liegt in dem längeren Infusionsintervall von 7 Tagen und möglicherweise in der niedrigeren annualisierten Blutungsrate. Mangels randomisierter Studien ist der Zusatznutzen von Nonacog nicht zuverlässig quantifizierbar.

Im Unterschied zu den beiden anderen rekombinanten FIX-Präparaten aus der frühen Nutzenbewertung hat Nonacog keinen Orphan-Drug-Status.

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 2016 wurden 680 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist

- schwer	344 Patienten
- mittel	136
- leicht	122
- Faktor >15%	78

Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.

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. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. 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. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].

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. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.

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 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. Gründe sind möglicherweise die geringe Restaktivität von Faktor IX auch bei schwerer Erkrankung, eine geringere Immunogenität von FIX sowie die höhere molare Konzentration von FIX im Plasma. Das Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen FIX hängt unter anderem vom Genotyp ab.

Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Alle Präparate mit verlängerter 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)	Nonacog beta pegol	X	(X)

Nonacog beta pegol ist ein rekombinantes humanes Faktor IX-Molekül (rFIX), kovalent verbunden mit einem Polyethylenglycol (PEG)-Molekül. Die Pharmakokinetik von Nonacog beta pegol wurden im Vergleich zu herkömmlichen plasmatischen und rekombinanten FIX-Produkten untersucht. Dabei zeigt sich eine höhere In-vivo-Recovery (maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Injektion), eine 5fach verlängerte Halbwertszeit und, daraus resultierend, eine 8-10 fach höhere Exposition (AUC) [5]. Eine ähnliche Verbesserung pharmakokinetischer Eigenschaften wurde auch bei Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa erreicht, es gibt jedoch keine vergleichenden Studien dieser drei Produkte untereinander.

4. Dossier und Bewertung von Nonacog

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate festgelegt. Dies entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand. Mit Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa stehen bereits zwei halbwertszeitverlängerte FIX-Produkte zur Verfügung, die Eingang in die Regelversorgung gefunden haben. Die 5fach verlängerte Halbwertszeit dieser Präparate ermöglicht bei vielen Patienten eine effektive Prophylaxe, die mit herkömmlichem FIX nicht immer durchführbar ist. Dies gilt insbesondere für kleine Kinder und Patienten mit schlechtem Venenstatus. Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa wurden von der EMA als Orphan Drugs zugelassen.

4. 2. Studien

Basis des Dossiers sind die randomisierte Studie NN7999-3747 und die anschließende Extensionsstudie NN7999-3775, siehe Tabelle 2. Randomisiert wurden zwischen 2 Dosierungen von Nonacog beta pegol. Die Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

Tabelle 2: Design der Zulassungsstudien zu Nonacog beta pegol

Studie	Alter der Patienten	Therapie-phase	Indikation	Arm	n	Primärer Endpunkt
NN7999-3747	13-70 Jahre	52 Wochen	Prophylaxe 1x/Woche	Arm 1 10 I.E./kg Körpergewicht	29	Inzidenz von Hemmkörpern gegen FIX
				Arm 2 40 I.E./kg Körpergewicht	30	
		28 Wochen	Bedarf	Arm 3 40 oder 80 I.E./kg Körpergewicht	15	
NN7999-3775	13-70 Jahre	vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund nicht ausreichender Studienmedikation	Prophylaxe 1x/Woche	Arm 1 10 I.E./kg Körpergewicht	21	Inzidenz von Hemmkörpern gegen FIX
				Arm 2 40 I.E./kg Körpergewicht	52	
				Arm 3 80 I.E./kg Körpergewicht	2	
			Bedarf	Arm 4 40 I.E./kg Körpergewicht	5	

Es liegt keine randomisierte Studie zum Vergleich von Nonacog 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 Nonacog sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Nonacog beta pegol

Studie	Alter	Therapieziel	Dosis	N	annualisierte Blutungsrate	
					Mittel	Median
NN7999-3747 Collins et al., 2014 [5]	13-70 Jahre	Prophylaxe	10 I.E.	30	4,56	2,93
			40 I.E.	29	2,51	1,04
		Bedarf		15	-	15,58
NN7999-3775 Young et al., 2016 [6]	13-70 Jahre	Prophylaxe	10 I.E.	21	1,84	1,36
		Prophylaxe	40 I.E.	52	1,84	1,00

Die annualisierten Blutungsraten unter Prophylaxe liegen im Bereich der Ergebnisse anderer FIX-Präparate oder niedriger. Die Dosierung 40 I.E. kg/KG wirkt effektiver als die Dosierung von 10 I.E./kg KG.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auflösung von Zielgelenken im intraindividuellen Vergleich der Zeit vor der Studie versus der Zeit in der Studie ausgewertet. Diese Parameter sind relevant für den einzelnen Patienten, können aber nicht im Vergleich gegenüber anderen FIX-Präparaten ausgewertet werden.

Da die annualisierte Blutungsrate nicht nur vom Faktorprodukt und seiner Dosierung, sondern auch von Basischarakteristika der Patientenpopulation abhängt (Gelenkstatus bei Einschluss, Alter, Vorbehandlung), sind Blutungsraten über Studien hinweg nicht vergleichbar. Um einen Zusatznutzen eines Präparates gegenüber einem anderen Präparat zu zeigen, müssen deshalb grundsätzlich parallel vergleichende, randomisierte Studien durchgeführt werden. Dies gilt aufgrund der Seltenheit der Hämophilie B als schwer machbar.

4. 3. Nebenwirkungen

Bei den Studienpatienten traten unter Nonocog beta pegol keine Hemmkörper gegen Faktor IX auf. Bei einem Patienten wurden bindende Antikörper ohne inhibitorischen Effekt gegen Nonacog beta pegol und bei zwei Patienten Antikörper gegen das Wirtszellprotein vom Ovar des chinesischen Hamsters

(Chinese Hamster Ovary, CHO) nachgewiesen. Auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen wäre nur in direkt vergleichenden Studien mit anderen FIX-Produkten vergleichbar.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Nonacog beta pegol ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Prophylaxe und zur Bedarfsbehandlung von Patienten mit Hämophilie B. Die Wirksamkeit liegt mindestens im Bereich anderer FIX-Präparate, vielleicht ist sie höher. Die Rate inhibitorischer Antikörper bei vorbehandelten Patienten ist erwartungsgemäß niedrig.

Die Attraktivität von Nonacog beta pegol ist die längere Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Verlängerung der Infusionsintervalle auf 7 Tage. Dies kann für Patienten einen relevanten Vorteil darstellen. In bestimmten Situationen, z.B. bei Säuglingen und Patienten mit schlechtem Venenstatus, wird eine Prophylaxe, die nur einmal wöchentlich gegeben werden muss, für Patienten und Leistungserbringer erst mit dem wöchentlichen Infusionsintervall praktikabel.

Darüber hinaus ist ein Zusatznutzen von Nonacog beta pegol allerdings mangels vergleichender Studien 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 7. 2. 2018. <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. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-02-335596.
6. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-05-573055
7. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.030

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



Mit freundlichen Grüßen

für die GTH

Prof. Dr. med. Bettina Kemkes-Matthes
Vorsitzende

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