



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

9. März 2015

**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**

Simoctocog alfa

veröffentlicht am 2. März 2015

Vorgangsnummer 2014-11-15-D-140

IQWiG Bericht Nr. 277

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Simoctocog alfa (Nuwiq®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Patientenbezogene Endpunkte zur Feststellung eines Zusatznutzens
 4. 3. Endpunkt Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Simoctocog alfa (Nuwiq®) wird durchgeführt 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 für den Vergleich mit dem rekombinanten Faktor-VIII Präparat Octocog alfa (Advate®, Kogenate®, Helixate NexGen®) entschieden, Vergleiche werden teilweise auch mit dem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat Moroctocog alfa (ReFacto AF®) vorgenommen. Der pU sieht für Simoctocog alfa den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich). Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an.

Unsere Anmerkungen sind:

- Simoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substituionspflichtiger Hämophilie A.
- Der G-BA hat sowohl rekombinante als auch aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate als Vergleichstherapie festgelegt. Bezüglich ihrer Wirksamkeit in der Prophylaxe schwerer Blutungen sind die beiden Klassen von FVIII-Präparaten vergleichbar, sie sind aber nicht identisch. Für die langfristige Versorgung von Hämophilie-A-Patienten ist die Verfügbarkeit rekombinanter FVIII-Präparate aufgrund ihrer Blutspender-unabhängigen Herstellung und aufgrund des geringeren Risikos der Übertragung morbiditätsträchtiger, infektiöser Erreger erforderlich. Die Entscheidung von pU und IQWiG zum ausschließlichen Vergleich von Simoctocog alfa mit rekombinanten FVIII-Präparaten entspricht dem Stand der Wissenschaft.
- In Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität liegen keine Daten zu einer Über- oder Unterlegenheit von Simoctocog alfa gegenüber anderen rekombinanten FVIII-Präparaten vor.
- Die wichtigste Nebenwirkung rekombinanter FVIII-Präparate ist die Bildung von Anti-FVIII-Antikörpern, die die Wirkung des Arzneimittels hemmen (Inhibitoren). Die Inhibitorrate ist unter Simoctocog alfa sehr niedrig. Für den Vergleich zu anderen rekombinanten FVIII-Präparaten liegen bislang keine ausreichenden Daten vor.
- Im Unterschied zu anderen rekombinanten FVIII-Präparaten wird Simoctocog alfa nicht in einer Hamster- sondern in einer humanen Zelllinie hergestellt. Selten auftretende Nebenwirkungen rekombinanter FVIII-Präparate, aus denen sich klinisch relevante Kontraindikationen ergeben (z.B. Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber Hamster-Proteinen), treten mit Simoctocog alfa möglicherweise seltener oder gar nicht auf.
- Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Hier ist das Erreichen einer Kongruenz dringend erforderlich.

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 2013 wurden 3.164 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 59%. Der Vergleich mit Registerdaten aus Österreich sowie der Schweiz legt nahe, dass das deutsche Register wahrscheinlich inzwischen den Großteil von Patienten mit schwerem, d. h. behandlungspflichtigem Verlauf erfasst, es aber eine Lücke bei Patienten mit mittelschweren oder leichten Verläufen gibt.

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]. Rekombinante FVIII-Arzneimittel sind heute der Therapiestandard mit der höchsten Sicherheit, der insbesondere bei zuvor unbehandelten Kindern erste Wahl ist. 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].

4. Dossier und Bewertung von Simoctocog alfa

Die Grundlage der Nutzenbewertung von Simoctocog alfa (Nuwiq®) sind zwei randomisierte klinische Studien (GENA-01 und GENA-09) und 3 Beobachtungsstudien, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Studien mit Simoctocog alfa

Studie	Zentren	Design	Einschluss-Kriterium	N	Endpunkt
GENA-01	Bulgarien, Deutschland, USA	randomisiert, Crossover	$\geq 12 < 65$ Jahre	22	Pharmakokinetik
GENA-03	Frankreich, Großbritannien, Polen, Rumänien, Russland, Tschechien, Türkei	einarmig	$\geq 2 < 12$ Jahre	59	Wirksamkeit
GENA-04	Russland	Extension von GENA-09	$\geq 18 < 65$ Jahre	18	Langzeit-Immunogenität
GENA-08	Bulgarien, Deutschland, Großbritannien, Österreich	randomisiert	≥ 12 Jahre	32	Wirksamkeit
GENA-09	Russland	randomisiert, Crossover	$\geq 18 < 65$ Jahre	22	Pharmakokinetik

Die Angaben sind dem Dossier des Herstellers und den dort aufgeführten Quellen einschließlich den Studienregistern entnommen. Daten dieser Studien sind bisher nicht im Peer-Review veröffentlicht.

Daten vergleichender Studien mit anderen FVIII-Präparaten oder indirekte Vergleiche liegen im Dossier des pU nicht vor.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Vorgehen im ähnlich gelagerten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Turoctocog alfa [7]. Allerdings findet sich in den Tragenden Gründen zur Festlegung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa der Satz: „Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z. B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z. B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass eine der oben genannten Therapien regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen ist.“ Dieser Satz kann dahingehend missverstanden werden, dass Effektivität und Sicherheit aller plasmatischen und rekombinanten Präparate identisch sei. Hier halten wir eine Klarstellung mit Hinweis auf die völlig unterschiedlichen Herstellungsverfahren, das unterschiedliche Sicherheitsprofil und unterschiedliche arzneilich wirksame Bestandteile (z.B. von-Willebrand-Faktor in plasmatischen Konzentraten) für erforderlich.

Der pharmazeutische Unternehmer wählte ein rekombinantes Präparat als Vergleichstherapie aus. Das IQWiG folgt dieser Entscheidung. Wir unterstützen das Vorgehen des IQWiG, alle rekombinanten Präparate (Octocog alfa und Moroctocog alfa) zum Vergleich heran zu ziehen. Wenngleich keine vergleichenden Studien dieser Produkte untereinander oder im Vergleich zu Simoctocog alfa vorliegen, sind doch Population und Design der Zulassungsstudien aller verfügbaren rekombinanten FVIII-Produkte ähnlich und lassen zumindest einen orientierenden Vergleich zu. Im Dossier selbst und auch in der Bewertung des IQWiG ergibt sich, dass die Einschränkung der Auswahl auf Octocog alfa der dritten Generation keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Bewertung hatte. Dies entspricht dem Stand des Wissens.

4. 2. Patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte zur Beurteilung eines Zusatznutzens betreffen die Mortalität, die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bundesärztekammer hat diese 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.

Da für Simoctocog alfa keine Daten randomisierter Studien zum Vergleich dieser Endpunkte mit anderen, rekombinanten FVIII-Präparaten vorliegen, sind bezüglich eines Zusatznutzens in Bezug auf die o. g. Ziele keine belastbaren Aussagen möglich. Wir gehen auf der Basis randomisierten Studien mit Crossover-Design und aufgrund der weiteren, einarmigen Studien davon aus, dass die Wirksamkeit von Simoctocog alfa mit der anderer zugelassener rekombinanter FVIII-Präparate vergleichbar ist. Die Zulassung wurde auf der Basis von 3 Studien mit insgesamt 113 Patienten erteilt.

4.3. Nebenwirkungen

Die Rate von Alloantikörpern ist unter Simoctocog alfa sehr niedrig. Bei insgesamt 135 Patienten traten keine inhibitorischen Antikörper auf. Diese niedrige Hemmkörperrate ist vielversprechend, kann aber mangels des direkten Vergleichs zu anderen Präparaten nicht als Zusatznutzen gelten. Hierfür wären vergleichende Studien erforderlich, die aber wegen der niedrigen Ereignisrate (bei zuvor behandelten, toleranten Patienten) bzw. aufgrund der Seltenheit (von zuvor unbehandelten Patienten mit hohem Risiko der Hemmkörperbildung) als nicht durchführbar gelten.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Rekombinante FVIII-Präparate stellen einen hoch wirksamen Therapiestandard in der Hämophilietherapie dar. Simoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Wirksamkeit liegt im Bereich aller anderen FVIII-Präparate. Die Sicherheit entspricht dem hohen Standard der verfügbaren rekombinanten FVIII-Präparate. Ein Alleinstellungsmerkmal kann die Herstellung von Faktor VIII in einer humanen Zelllinie sein. Damit wird das Risiko allergischer Reaktionen auf tierische Immunogene in den anderen rekombinanten FVIII-Präparaten vermieden. Ein Zusatznutzen von Simoctocog alfa gegenüber den verfügbaren rekombinanten FVIII-Präparaten ist mangels Daten vergleichender Studien nicht 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 9. 2. 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. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Turoctocog%20alfa%20GTH%20DGHO%20Stellungnahme%2020140506.pdf>

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) erarbeitet.



Mit freundlichen Grüßen

für die GTH

Prof. Dr. med. Christoph Bode
Präsident

Prof. Dr. med. Andreas Tiede, PhD
Mitglied im Vorstand – Sekretär

für die DGHO

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär