



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. Mai 2014

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

Turoctocog alfa

**veröffentlicht am 15. April 2014
Vorgangsnummer 2014-01-15-D-092
IQWiG Bericht Nr. 218**

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

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Turoctocog alfa (NovoEight®) 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 hat sich für den Vergleich mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat der dritten Generation entschieden. Er sieht für

Turoctocog alfa den Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind:

- Turoctocog alfa ist ein weiteres, hoch wirksames rekombinantes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A.
- Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen der aktuell gültigen Fassung der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer. Die vom IQWiG getroffenen Feststellungen zur Betrachtung aller rekombinanten FVIII-Präparate als geeigneter, zweckmäßiger Vergleichstherapie entsprechen den aktuellen Anforderungen an eine effektive und sichere Hämophilietherapie.
- In Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität liegen keine Daten zu einer Überlegenheit von Turoctocog alfa gegenüber anderen rekombinanten FVIII-Präparaten vor.
- Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Hier ist das Erreichen einer Kongruenz erforderlich.

Für die langfristige Versorgung von Hämophilie A-Patienten ist die Verfügbarkeit rekombinanter FVIII-Präparate wie Turoctocog alfa aufgrund der Spender-unabhängigen Herstellung und aufgrund des geringeren Risikos der Übertragung morbiditätsträchtiger, infektiöser Erreger 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 2010 wurden 3.375 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [1]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 65%. 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 [2].

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. Meilensteine waren die Extraktion von FVIII aus humanem Plasma zur

Substitution bei Blutungen, die sensitive Testung von Plasma-Präparaten auf pathogene Erreger und die Verfügbarkeit von Produkten, die als sicher bezüglich der Übertragung des humanen Immundefizienzvirus (HIV) und der Hepatitis-Viren gelten. Die Entwicklung rekombinanter FVIII-Arzneimittel stellte vor dem Hintergrund der Übertragung dieser Viruserkrankungen in den 1980er Jahren sowie angesichts regelmäßig neu auftretender infektiologischer Herausforderungen einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung einer sicheren Hämophilietherapie dar. Sie sind heute der Therapiestandard mit der höchsten Sicherheit, der insbesondere bei zuvor unbehandelten Kindern erste Wahl ist. Die Einführung der prophylaktischen FVIII-Substitution bei schwerer Hämophilie ab dem frühen Kindesalter war ein weiterer Meilenstein zur Entwicklung einer hochwirksamen Hämophilietherapie und ist anerkannter Therapiestandard [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Die nächsten Stufen des Fortschritts sind Entwicklung von FVIII-Präparaten mit längerer Halbwertszeit [5] und die somatische Gentherapie, z. B. durch adenoviralen Gentransfer. Letztere wurde bereits erfolgreich bei Patienten mit Hämophilie B durchgeführt, ist aber weiterhin im Stadium der experimentellen Therapie.

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 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.

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.

Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII. 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. Es gibt keine qualitativ ausreichenden Studien zur vergleichenden Abschätzung des Hemmkörper-Risikos unterschiedlicher Präparate. In einer nicht interventionellen Beobachtungsstudie erschien das Risiko bei rekombinanten FVIII-Präparaten der zweiten Generation erhöht [6], was jedoch zum Teil auf methodische Schwächen zurückgeführt wurde [7]. Das Hemmkörper-Risiko von Präparaten der dritten Generation war genauso hoch wie das Plasma-basierter Präparate (Hazard Ratio 0,96 [8]). Wegen der hohen klinischen Relevanz der FVIII-Inhibitoren ist ihr Auftreten als primärer Endpunkt von Zulassungsstudien seitens der Behörden gefordert.

4. Dossier und Bewertung von Turoctocog alfa

Grundlage der Nutzenbewertung von Turoctocog alfa (NovoEight®) sind zwei einarmige Studien: GUARDIAN 1 mit 150 Patienten ≥ 12 Jahre und Guardian 2 mit 63 Patienten < 12

Jahre. Die statistische Power der Studie erlaubt eine Abschätzung des Hemmkörper-Risikos bei zuvor behandelten, bislang toleranten Patienten (sog. PTP). Gefordertes Kriterium war, dass das obere Vertrauensintervall (97,5% Konfidenzintervall) der beobachteten Rate von neuen Hemmkörpern bei diesen Patienten unterhalb von 6,8% liegt. In der GUARDIAN 1 Studie war die tatsächliche Rate 0 % (97,5% Konfidenzintervall 2,5%), womit dieses Kriterium erfüllt wurde [9]. Vergleichende Studien mit anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer wählt rekombinante Präparate als Vergleichstherapie aus, beschränkt sich hierbei aber auf ein einziges Präparat der dritten Generation. 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 Turoctocog 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 Turoctocog 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 der einarmigen Zulassungsstudien davon aus, dass die Wirksamkeit von Turoctocog alfa mit der anderer zugelassener rekombinanter FVIII-Präparate vergleichbar ist.

Der Ansatz des pharmazeutischen Unternehmers zu einer Verbesserung der Thermostabilität seines FVIII-Präparates unter besonderer Berücksichtigung der Auswirkungen des Klimawandels ist vielversprechend. Er bildet eine interessante Hypothese für die Durchführung randomisierter klinischer Studien in Risikoregionen im Vergleich zu als weniger thermostabil angesehenen Faktor-VIII-Präparaten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine

Bewertung der erhöhten Thermostabilität in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte nicht möglich.

Probleme bei der Verwendung von Plasma-basierten FVIII-Präparaten sind die Abhängigkeit vom Spenderaufkommen und das Risiko der Übertragung morbiditätsträchtiger, infektiöser, auch bisher unbekannter Erreger. Deshalb ist grundsätzlich in Deutschland die Verfügbarkeit rekombinanter FVIII-Präparate erforderlich. Der pharmazeutische Unternehmer führt eine höhere Versorgungssicherheit durch Verfügbarkeit eines weiteren rekombinanten FVIII-Präparats an. Dies ist im Prinzip richtig. In der Tat kam es beim vorübergehendem Ausfall der Produktion eines rekombinanten Präparats im Jahr 2001 (Kogenate, Hersteller Bayer Vital) zu kurzfristigen Versorgungsengpässen bei rekombinanten FVIII-Präparaten, die nicht vollständig durch andere rekombinante Produkte kompensiert werden konnten. Turoctocog alfa ist das erste, seit dieser Zeit zugelassene rekombinante FVIII-Präparat. Die höhere Versorgungssicherheit und Marktpluralität ist zu begrüßen, stellt per se aber keinen medizinischen Zusatznutzen dar.

4. 3. Nebenwirkungen

Die Rate von Alloantikörpern ist unter Turoctocog alfa sehr niedrig. Die niedrige Hemmkörperrate in den vergleichsweise sehr großen PTP-Studien ist vielversprechend, kann aber mangels des direkten Vergleichs zu anderen Präparaten noch 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. Turoctocog 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 Zusatznutzen von Turoctocog 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. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al.: Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hämostaseologie 33 (Suppl 1):S15-S21, 2013.
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.

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.
5. Fogarty PF: Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:397-404, 2011.
6. 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.
7. Franchini M, Mengoli C. RODIN and the pitfalls of observational studies. *Haemophilia* 19:e315-6, 2013.
8. 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.
9. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M et al.: Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 19:691-697, 2013.

Diese Stellungnahme wurde von Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover), Prof. Dr. Hanno Riess (Charité Campus Mitte, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin) und Prof. Dr. B. Wörmann (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die GTH



Prof. Dr. med. Christoph Bode
Präsident



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