



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

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2019

**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 pegol

veröffentlicht am 1. November 2019

Vorgangsnummer 2019-08-01-D-468

IQWiG Bericht Nr. 830

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Blutungsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist bereits das neunte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Indikation in der Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A. Turoctocog alfa pegol ist zugelassen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie A ab einem Alter von 12 Jahren. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	FVIII-Präparate rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Turoctocog alfa pegol ist ein weiteres, rekombinantes, halbwertszeitverlängertes Faktor-VIII(FVIII)-Präparat für Patienten mit substitutionspflichtiger Hämophilie A. Besonderheit ist seine Pegylierung, wodurch die Prophylaxe-Intervalle verlängert werden können.
- Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gehören inzwischen andere, halbwertszeitverlängerte Faktor-VIII(FVIII)-Präparate.
- Bei Applikationsintervallen von 4 Tagen ist die prophylaktische Wirksamkeit von Turoctocog alfa hoch. Die mediane annualisierte Blutungsrate liegt bei 1,18, entsprechend dem unteren Bereich anderer FVIII-Präparate. In einer randomisierten Extensionsstudie bei Patienten mit niedriger Blutungsneigung konnte das Applikationsintervall auf 7 Tage verlängert.
- Bei einem Patienten wurde die Bildung von inhibitorischen Anti-FVIII-Antikörpern beobachtet.
- Daten direkt vergleichender Studien zu anderen FVIII-Präparaten liegen nicht vor.
- Der IQWiG Bericht ist sehr knapp. Daten zu patientenrelevanten Parametern wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder das Applikationsintervall werden nicht ausgewertet. Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem Arzneimittel und zu dieser Indikation ausreichend erfasst und bewertet wurden.

Turoctocog alfa pegol ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten mit anderen FVIII-Präparaten sind Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

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].

Mit Stand vom 21. August 2019 waren für das Jahr 2018 2.616 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet worden [2], die Meldungen sind nicht vollständig. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf liegt konstant bei 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.

Im Deutschen Hämophilie-Register werden auch die Patienten mit Hemmkörper-Aktivität erfasst. Der Anteil bei den Kindern und Jugendlichen lag im Jahr 2017 bei 4,6% [2].

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 mit und ohne Verlängerung der Halbwertszeit zur Verfügung, seit 2018 auch ein bispezifischer Antikörper. Bei den 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.

Eine große Herausforderung in der Betreuung von Hämophilie-Patienten ist die Verbesserung der Prophylaxe durch Steigerung der Compliance (Adhärenz) [5]. 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.

Tabelle 2: Rekombinante FVIII-Präparate mit chemischer Modifikation

Arzneimittel	Präparat	chemische Modifikation
Damoctocog alfa pegol	Jivi®	pegyliert
Efmoroctocog alfa	Elocta®	Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin
Lonoctocog alfa	Afstyla®	einkettiges Polypeptid
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi®	pegyliert
Turoctocog alfa pegol	Esperoct®	pegyliert

Turoctocog alfa pegol ist ein Konjugat aus dem bereits zugelassenen, rekombinanten Turoctocog alfa und Polyäthylenglykol (PEG) [6]. Durch die Pegylierung wird der natürliche Abbauprozess verzögert. Pegylierung ist ein gängiges Verfahren in der Arzneimittelherstellung. In der Hämatologie/Onkologie wird es u. a. bei den Zytokinen Interferon α , Granulozyten-Kolonie-stimulierendem-Faktor (G-CSF) und Erythropoietin, bei den Zytostatika Asparaginase, Doxorubicin und Irinotecan, sowie in der Hämostaseologie beim Faktor VIII (Damoctocog alfa pegol, Rurioctocog alfa pegol) und Faktor IX (Nonacog beta pegol) verwandt. Die Halbwertszeit von Turoctocog ist gegenüber Faktor VIII um das 1,56fache verlängert.

Tabelle 3: Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol

Studie	Alter	Behandlung	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	ABR ²
Pathfinder™ 2, Dossier	≥12 Jahre	Prophylaxe	175	-	alle 7 Tage	1,18 ³
Pathfinder™ 2 [7]	≥12 Jahre ≤2 Blutungen / 6 Monaten	Prophylaxe ≤2 Blutungen / 6 Monaten	55	alle 4 Tage	alle 7 Tage	0,00 vs 0,00 ³ n. s. ⁴

¹N – Anzahl Patienten, ²ABR - annualisierte Blutungsrate, Median; ³Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Turoctocog alfa pegol

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Behandlung mit Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht zwar dem Vorgehen in vorangehenden Verfahren zu neuen Arzneimitteln bei der Hämophilie A, aber nicht mehr der Versorgungsrealität. Bei Patienten mit niedriger Compliance oder anderen Gründen für längere Applikationsintervalle sind FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit die zweckmäßige Vergleichstherapie, siehe Kapitel 3.

4. 2. Studien

Basis des Dossiers zu Turoctocog alfa pegol (früher N8-GP) ist die internationale, multizentrische, nicht-randomisierte Studie Pathfinder™. Schwerpunkt der Studie ist die Prophylaxe (n=175) in einer Dosierung von 50 IE/kg. Als Intervall war 2x/Woche oder Q4D (alle 4 Tage) festgelegt. Eine kleine Gruppe von Patienten (n=12) erhielt Turoctocog alfa pegol als Behandlung bei Bedarf. Die Daten dieser Gruppe werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht zur Begründung des Zusatznutzens herangezogen.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7, 8].

In der Extensionsphase wurden 55 Patienten mit geringer Blutungsneigung (≤ 2 Blutungen in den vorausgegangenen 6 Monaten) randomisiert zwischen Injektionen von Turoctocog alfa pegol alle 7 vs 4 Tage [7].

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.

4. 3. 2. 1. Blutungsrate

Die Effektivität von Turoctocog alfa pegol in der Prophylaxe, gemessen als annualisierte Blutungsrate (ABR), ist hoch. Bei den Intervallen von 4 Tagen bzw. 2x/Woche lag die mediane ABR bei 1,18. In der anschließenden randomisierten Studie zum Vergleich der Intervalle 4 vs 7 Tage lag mediane ABR bei 0,00 in beiden Armen.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Haem-A-QoL erfasst. Im Vergleich zur Vortherapie fanden sich Verbesserungen in den Parametern körperliche Gesundheit, Gefühle, Selbsteinschätzung und Arbeit/Schule.

In einem separaten Fragebogen Haemo-QoL wurde die Lebensqualität von Kindern und deren Eltern. Die Lebensqualität ist insgesamt hoch. Sie wurde durch die Therapie mit Turoctocog alfa pegol erhalten oder verbessert [8].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

77,1% der Patienten berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei 10 Patienten (5,7%) traten schwere unerwünschte Ereignisse auf. Ein Patient brach die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Bei einem Patienten (0,6%) wurde ein inhibitorischer Antikörper in einer Konzentration nachgewiesen. Dieser Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen.

4. 4. IQWiG Bericht

Der IQWiG Bericht ist sehr knapp und beschränkt sich im Wesentlichen auf methodische Aspekte. Die Daten zur Wirksamkeit von Turoctocog alfa pegol werden nicht ausgewertet. Patientenrelevante Parameter wie die annualisierte Blutungsrate, die Bildung von inhibitorischen Antikörpern oder der Einfluss der Verlängerung der Injektionsintervalle werden nicht ausgewertet.

Aus dem Bericht ist nicht erkennbar, ob die wissenschaftlichen Daten zu diesem Arzneimittel und zu dieser Indikation umfassend erfasst und bewertet wurden.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Turoctocog alfa pegol ist ein weiteres, hoch wirksames Präparat zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Die Halbwertszeit ist gegenüber den bisher gängigen, rekombinanten Präparaten verlängert. Die Wirksamkeit liegt im Bereich anderer FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit. Die Rate inhibitorischer Antikörper ist niedrig.

Erfreulicherweise konnte in einer anschließenden randomisierten Studie bei Patienten mit niedriger Blutungsneigung das Prophylaxe-Intervall von 4 auf 7 Tage verlängert werden, ohne Steigerung der Blutungsrate [].

Ein möglicher Zusatznutzen von Turoctocog alfa pegol liegt in einer Erhöhung der Lebensqualität durch größere Injektionsintervalle und/oder in einer Erhöhung der Compliance durch die längeren Injektionsintervalle. Die Lebensqualität unter Turoctocog alpha pegol ist im intraindividuellen Vergleich mit der Vortherapie hoch. Eine standardisierte Erfassung wäre das sinnvolle Ziel einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erfassung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa pegol.

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 21. 8. 2019. https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr1-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html;jsessionid=CF34F31BE72B401D8D51863E99556248.2_cid344
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](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Tiede A: Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. J Throm Haemost 13 Suppl 1:S176-179, 2015. DOI: [10.1111/jth.12929](https://doi.org/10.1111/jth.12929)
6. Hampton K, Chordary P, Dunkley S et al.: First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. Haemophilia 23:689-696, 2017. DOI: [10.1111/hae.13246](https://doi.org/10.1111/hae.13246)
7. Curry N, Albayrak C, Escobar M et al.: Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). Haemophilia 25:373-381, 2019. DOI: [10.1111/hae.13712](https://doi.org/10.1111/hae.13712)
8. Kearney S, Raffini LJ, Pharm TP et al.: Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. Patient Prefer Adherence 13:497-513, 2019. DOI: [10.2147/PPA.S196103](https://doi.org/10.2147/PPA.S196103)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophilizentrum, Hamburg), Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die GTH

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'J. Oldenburg'.

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Vorsitzender

für die DGHO

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Hallek'.

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C. Bokemeyer'.

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Two handwritten signatures in blue ink. The first one reads 'Diana Lüttner' and the second one reads 'Florian Weißinger'.

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand