

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 08.11.2018 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Emicizumab wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

Emicizumab

Beschluss vom: 20. September 2018
In Kraft getreten am: 20. September 2018
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2018):

Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Emicizumab als Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen oder zur Reduktion der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) und Faktor VIII-Hemmkörpern ist:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt:

Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

- a) Patienten, für die eine Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität die patientenindividuelle Therapie darstellt:

Ergebnisse der Studie HAVEN 1 für die relevante Teilpopulation: RCT Emicizumab-Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten zu Woche 24

Studie HAVEN 1 Endpunktkategorie Endpunkt	Emicizumab Routineprophylaxe		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Emicizumab vs. Bedarfs- behandlung mit Bypassing- Präparaten
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	34	0 (0)	18	0 (0)	n. b.

Studie HAVEN 1 Endpunktkategorie Endpunkt	Emicizumab Routineprophylaxe		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Emicizumab vs. Bedarfs- behandlung mit Bypassing- Präparaten
	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	ABR-Verhältnis [95%-KI]; p-Wert
Morbidität					
Jährliche Blutungsrate					
behandelte Blutungen	35	3,5 [0,83; 9,46] ^b	18	26,2 [17,17; 38,37] ^b	0,13 [0,06; 0,28]; < 0,001 ^c
Gelenkblutungen	35	1,0 [0,03; 5,57] ^b	18	8,1 [3,55; 15,95] ^b	0,11 [0,03; 0,52]; 0,005 ^c
alle Blutungen (ergänzend dargestellt)	35	6,3 [2,37; 13,45] ^b	18	30,8 [20,89; 43,76] ^b	0,20 [0,10; 0,38]; < 0,001 ^c
Zielgelenkblutungen (ergänzend dargestellt)	35	0,4 [0,00; 4,48] ^b	18	6,2 [2,32; 13,34] ^b	0,05 [0,01; 0,23]; < 0,001 ^c

Studie HAVEN 1	Emicizumab Routineprophylaxe			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Emicizumab vs. Bedarfs- behandlung mit Bypassing- Präparaten
	Endpunkt- kategorie Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 25 MW ^d (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 25 MW ^d (SD)
Morbidität							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^f	29	72,7 (20,3)	10,7 (17,2) ^g	16	78,4 (13,6)	-2,0 (15,0) ^g	9,72 [1,82; 17,62]; 0,017 Hedges' g: 0,74 [0,11; 1,37] ^h
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haem-A-QoL ^{i,j}	25	38,1 (18,0)	-10,7 (14,1) ^g	14	45,1 (15,8)	2,5 (8,6) ^g	-14,01 [-22,45; -5,56]; 0,002 Hedges' g: -1,06 [-1,76; -0,36] ^h
körperliche Gesundheit	25	52,41 (21,03)	-19,80 (21,82) ^g	14	57,19 (20,81)	0,36 (16,46) ^g	-21,55 [-35,22; -7,89]; 0,003 Hedges' g: -1,01 [-1,71; -0,32] ^h
Gefühle	25	18,51 (24,97)	-14,83 (4,09)	14	41,07 (30,59)	6,70 (5,46)	-21,52 [-35,38; -7,67]; 0,003 Hedges' g: -1,00 [-1,69; -0,30] ^h
Einstellung zu sich selbst	25	28,65 (23,43)	-12,90 (3,49)	14	53,21 (19,96)	3,93 (4,82)	-16,83 [-28,92; -4,74]; 0,008 Hedges' g: -0,89 [-1,58; -0,21] ^h

Studie HAVEN 1	Emicizumab Routineprophylaxe			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Emicizumab vs. Bedarfs- behandlung mit Bypassing- Präparaten
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 25 MW ^d (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 25 MW ^d (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Sport & Freizeit ^k	Keine verwertbaren Daten ^k						
Arbeit und Schule	15	Keine verwertbaren Daten ^k					
Umgang mit der Hämophilie	25	22,12 (25,05)	-3,67 (3,64)	14	30,36 (18,38)	6,86 (4,96)	-10,53 [-23,01; 1,96]; 0,096
Behandlung	25	22,84 (22,94)	-10,64 (2,96)	14	47,32 (18,38)	4,32 (4,18)	-14,96 [-25,36; -4,56]; 0,006 <i>Hedges' g:</i> -0,92 [-1,61; -0,23] ^h
Gedanken über die Zukunft	25	29,81 (22,43)	-15,71 (3,91)	14	51,79 (23,34)	0,33 (5,32)	-16,04 [-29,44; -2,63]; 0,021 <i>Hedges' g:</i> -0,77 [-1,45; -0,09] ^h
Familien- planung	9	Keine verwertbaren Daten					
Beziehungen oder Partnerschaft	25	20,51 (32,68)	-1,71 (4,13)	14	21,43 (19,53)	2,26 (5,60)	-3,98 [-18,10; 10,15] 0,571
<i>Haemo-QoL SF</i>	Keine verwertbaren Daten ^m						

Studie HAVEN 1 Endpunktkategorie Endpunkt	Emicizumab Routineprophylaxe		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Emicizumab vs. Bedarfs- behandlung mit Bypassing- Präparaten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	34	29 (85,3) ⁿ	18	9 (50,0) ⁿ	---
SUE	34	4 (11,8) ⁿ	18	4 (22,2) ⁿ	0,53 [0,15; 1,87]; 0,401 ^o
Abbruch wegen UE	34	2 (5,9)	18	0 (0)	- ^p ; 0,400 ^o
thromboembolische Ereignisse	34	1 (2,9)	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 7,97]; 0,735 ^o
thrombotische Mikroangiopathie	34	1 (2,9)	18	0 (0)	- ^p ; 0,568 ^o
Reaktion an der Injektionsstelle (PT)	34	8 (23,5)	18	0 (0)	9,23 [0,56; 151,30] ^q 0,025 ^o
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: beobachtete ABR (Effekt und KI bzw. Quartile) aus Studienbericht</p> <p>c: Effekt, KI und p-Wert: Generalisiertes lineares Modell mit negativ binomial verteilter Zielvariable – stratifiziert nach Anzahl an Blutungen vor Studieneintritt – Daten aus dem Studienbericht</p> <p>d: Ergebnis aus ANCOVA, sofern nicht anders angegeben</p> <p>e: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Baselinewerte und Interaktion von Baselinewerten und Behandlung.</p> <p>f: Die VAS des EQ-5D erfasst den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten und kann einen Wertebereich von 0 bis 100 annehmen. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>g: Werte der beobachteten Population zu Studienende, Mittelwert (Standardabweichung)</p> <p>h: eigene Berechnung des IQWiG</p> <p>i: Bei dem Haem-A-QoL handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hämophilie-Patienten. Er besteht aus 46 Items in 10 Domänen, aus deren Mittelwert ein Gesamtscore gebildet wird. Die Domänen wie auch der Gesamtscore bilden einen Wertebereich von 0 bis 100 ab. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>j: Für Patienten ≥ 18 Jahre wurde der krankheitsspezifische Fragebogen Haem-A-QoL verwendet. In der Studie HAVEN 1 waren 31 Patienten im Interventionsarm und 16 Patienten im Vergleichsarm ≥ 18 Jahre.</p> <p>k: Für diese Domäne liegen für weniger als 70 % der erwachsenen Patienten Werte vor. Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht entnehmen, ob die fehlenden Werte darauf zurückzuführen sind, dass die Patienten die Fragen dieser Domäne nicht beantwortet haben oder, ob sie angegeben haben, dass diese Fragen für sie nicht zutreffen (Antwortoption: „not applicable“).</p> <p>l: Für Patienten < 18 Jahre wurde der Fragebogen Haemo-QoL SF verwendet.</p> <p>m: Die Daten werden übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht dargestellt, da der Anteil der Patienten < 18 Jahre zu gering war (4 Patienten im Interventionsarm und 2 Patienten im Vergleichsarm).</p> <p>n: schwerwiegende Blutungen sind enthalten (MedDRA SMQ Blutungen: N/n: 34/1 vs. 18/2), nicht schwerwiegende Blutungen wurden nicht als UEs erfasst</p> <p>o: eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)</p> <p>p: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p>					

q: eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

ABR: annualisierte Blutungsrate; ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; Haem-A-QoL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen; Haemo-QoL-SF: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen Short Form; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Patienten, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt:

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

ca. 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemlibra® (Wirkstoff: Emicizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. September 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Emicizumab soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen (Patientenpass und Trainingsmaterial) sowie für Laborpersonal zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält spezifische Informationen zum Umgang mit thrombotischer Mikroangiopathie und Thromboembolie, zur Anwendung von Bypassing-Präparaten und zum Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emicizumab ^{2, 3} (Hemlibra®)	Erwachsene	741.647,92 €
	12 - < 18 Jahre	520.020,80 € - 596.785,28 €
	6 - < 12 Jahre	298.392,64 € - 520.020,80 €
	< 6 Jahre	150.640,36 € - 298.392,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion		
Präparat mit Bypassing-Aktivität (Feiba®)	patientenindividuell unterschiedlich	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹ Die Preise der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

² Die Kosten stellen die kontinuierliche Gabe in der Erhaltungsphase dar.

³ Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.