

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper)

Vom 5. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 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 18. Juli 2019 (BAnz AT 16.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Emicizumab gemäß dem Beschluss vom 20. 09.2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Emicizumab

Beschluss vom: 5. September 2019

In Kraft getreten am: 5. September 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. März 2019):

Hemlibra[®] wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra[®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

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

Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-26), sofern nicht anders indiziert.

Indirekter Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit rekombinantem Faktor VIII (Octocog alfa) über Brückenkomparator (Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) mittels der Studien HAVEN 3 (teilweise randomisierte, offene RCT) und SPINART (offene RCT)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab (HAVEN 3) bzw. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (SPINART)		Bedarfsbehandlung		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	ABR-Verhältnis [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					
Morbidität					
behandelte Blutungen – Jährliche Blutungsrate (ABR)					
<i>behandelte Blutungen (1,5 mg Emicizumab^c)</i>					
HAVEN 3	36	1,5 [0,89; 2,47]	18	38,2 [22,86; 63,76]	0,04 [0,02; 0,08]; < 0,001
SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04; 0,12]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FVIII					0,61 [0,25; 1,47]; 0,268
<i>behandelte Blutungen (3 mg Emicizumab^e)</i>					
HAVEN 3	35	1,3 [0,75; 2,25]	18	38,2 [22,86; 63,76]	0,03 [0,02; 0,07]; < 0,001
SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04; 0,12]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FVIII					0,46 [0,19; 1,11]; 0,085
<i>behandelte Blutungen (1,5 und 3 mg Emicizumab^f)</i>					
HAVEN 3	71	1,4 (2,34)	18	38,2 [22,86; 63,76]	0,04 [0,02; 0,07]
SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04; 0,12]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FVIII					0,56 [0,23; 1,35]; 0,194

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab (HAVEN 3) bzw. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (SPINART)		Bedarfsbehandlung		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	ABR-Verhältnis [95 %-KI] p-Wert
Morbidität					
Gelenkblutungen – Jährliche Blutungsrate (ABR)					
<i>Gelenkblutungen (1,5 mg Emicizumab^e)</i>					
HAVEN 3	36	1,1 [0,59; 1,89]	18	26,5 [14,67; 47,79]	0,04 [0,02; 0,09]; < 0,001
SPINART	42	1,9 (4,7)	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03; 0,14]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FVIII					0,61 [0,21; 1,81]; 0,377
<i>Gelenkblutungen (3 mg Emicizumab^e)</i>					
HAVEN 3	35	0,9 [0,44; 1,67]	18	26,5 [14,67; 47,79]	0,03 [0,02; 0,07]; < 0,001
SPINART	42	1,9 (4,7)]	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03; 0,14]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FVIII					0,46 [0,15; 1,38]; 0,166
<i>Gelenkblutungen (1,5 und 3 mg Emicizumab^f)</i>					
HAVEN 3	71	1,0 (1,9)	18	26,5 [14,67; 47,79]	0,04 [0,02; 0,08]
SPINART	42	1,9 (4,7)	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03; 0,14]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FVIII					0,58 [0,19; 1,73]; 0,330
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
keine verwertbaren Daten					

- a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Die ABR basiert auf Blutungsereignissen beobachtet über 6 Monate in der Studie HAVEN 3 und über 12 Monate in der Studie SPINART.
c: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche behandelt wurden.
d: indirekter Vergleich nach Bucher [12]; eigene Berechnung
e: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen behandelt wurden.
f: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf den gepoolten Daten von Patienten, die mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche und Patienten, die mit 3 mg alle 2 Wochen behandelt wurden.
- ABR: annualisierte Blutungsrate; FVIII: Faktor VIII; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung

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

Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

ca. 2.000 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: 15. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.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 (Gefahr von Missinterpretationen).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Emicizumab ²	Erwachsene	617.547,58 € - 656.592,04 €
	12 - <18 Jahre	454.843,87 € - 509.078,44 €
	6 - <12 Jahre	254.539,22 € - 292.140,16 €
	<6 Jahre	127.269,61 € - 147.513,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Damoctocog alfa pegol	Erwachsene	484.056,30 € - 679.540,58 €
	12 - <18 Jahre	345.754,50 € - 485.386,13 €
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	390.710,32 € - 474.433,96 €
	12 - <18 Jahre	279.078,80 € - 362.802,44 €
Efmoroctocog alfa	Erwachsene	184.120,97 € - 786.367,47 €
	12 - <18 Jahre	143.205,20 € - 581.228,13 €
	6 - <12 Jahre	81.831,54 € - 307.709,01 €
	<6 Jahre	40.915,77 € - 136.759,56 €
Lonoctocog alfa	Erwachsene	200.986,24 € - 732.164,16 €
	12 - <18 Jahre	143.561,60 € - 559.890,24 €
	6 - <12 Jahre	114.849,28 € - 301.479,36 €
	<6 Jahre	57.424,64 € - 172.273,92 €
Moroctocog alfa	Erwachsene	246.443,05 € - 739.329,15 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	
	12 - <18 Jahre	176.030,75 € - 528.092,25 €
	6 - <12 Jahre	105.618,45 € - 316.855,35 €
	<6 Jahre	70.412,30 € - 158.427,68 €
Octocog alfa ³	Erwachsene	237.718,21 € - 713.154,62 €
	12 - <18 Jahre	169.798,72 € - 509.396,16 €
	6 - <12 Jahre	101.879,23 € - 418.292,62 €
	<6 Jahre	67.919,49 € - 239.024,35 €
Simoctocog alfa ⁴	Erwachsene	222.306,88 € - 666.920,63 €
	12 - <18 Jahre	158.790,63 € - 476.371,88 €
	6 - <12 Jahre	95.274,38 € - 285.823,13 €
	<6 Jahre	63.516,25 € - 142.911,56 €
Turoctocog alfa	Erwachsene	269.642,10 € - 654.845,10 €
	12 - <18 Jahre	192.601,50 € - 500.763,90 €
	6 - <12 Jahre	154.081,20 € - 308.162,40 €
	<6 Jahre	77.040,60 € - 154.081,20 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
Human plasmatische Präparate ⁵	Erwachsene	210.873,95 € - 632.621,85 €
	12 - <18 Jahre	150.624,25 €

³ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Kovaltry®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁴ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁵ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patient	
		451.872,75 €
	6 - <12 Jahre	90.374,55 € - 271.123,65 €
	<6 Jahre	60.249,70 € - 135.561,83 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. September 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken