

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Emicizumab

Vom 17. August 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme: Roche Pharma AG	39
5.2	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH	51
5.3	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	57

5.4	Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	65
5.5	Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	70
5.6	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH	90
5.7	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	99
5.8	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung.....	106
5.9	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	124
D.	Anlagen	133
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	133
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	141

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Emicizumab (Hemlibra) wurde am 1. April 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 23. Januar 2023 hat Emicizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Februar 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Emicizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet moderate Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Emicizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Emicizumab (Handelsname) gemäß Fachinformation

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):

- mit Faktor-VIII-Hemmkörper
- ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit
 - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
 - mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.

Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp bei allen Altersgruppen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII ≥ 1% und ≤ 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Therapie der Hämophilie A sind aktuell Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Rekombinante Faktor-VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor-VIII-Glykoprotein. Die Faktor-VIII-Glykoproteine unterscheiden sich unter anderem durch die Länge ihrer Seitenketten. Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol sind für Patienten mit Hämophilie A erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.
 - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor-VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz². Bei Rurioctocog alfa pegol sowie Damoctocog alfa pegol handelt es sich jeweils um einen pegylierten, rekombinanten BlutgerinnungsFaktor-VIII Octocog alfa.
 - Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Simoctocog alfa setzt sich aus den aktiven Domänen (Domäne A und C) des humanen Faktors VIII zusammen, die Domänen A2 und A3 sind durch eine Linker-Sequenz miteinander verknüpft².
 - Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor-VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.
 - Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor-VIII erlaubt.
- Humane Plasma Faktor-VIII-Präparate³ enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor-VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.

² Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

³ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

- Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen u.a. bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor-VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substituierungspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor-VIII zu ersetzen. Emicizumab ist einerseits für die Routineprophylaxe von Patienten mit Hämophilie A und vorhandenen Faktor-VIII-Hemmkörpern und andererseits für die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassen.
- Valoctocogen Roxaparvovec ist ein gentherapeutisches Arzneimittel, das den humanen Gerinnungsfaktor VIII exprimiert. Es handelt sich um einen nicht replizierenden, rekombinanten Vektor, der auf dem Adeno-assoziierten Virus Serotyp AAV5 basiert und die cDNA des Gens für den humanen Gerinnungsfaktor VIII unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promoters enthält.

Zur Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A mit Inhibitoren stehen diverse zugelassene plasmatische oder rekombinante Faktor VIII-Präparate zu Verfügung, eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion (FEIBA) - sowohl zur Routineprophylaxe, als auch zur Bedarfsbehandlung, sowie Emicizumab. NovoSeven hingegen ist nicht für die Routineprophylaxe, sondern nur für die "Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen" zugelassen.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (Anlage 2: Seltene Erkrankungen und Erkrankungszustände mit entsprechend geringen Fallzahlen; Buchstabe c) Hämophilie) zu berücksichtigen.

Im Anwendungsgebiet der Hämophilie A liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor:

- Turoctocog alfa (Beschluss vom 3. Juli 2014)
- Simoctocog alfa (Beschluss vom 7. Mai 2015)
- Efmoroctocog alfa (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Lonoctocog alfa (Beschluss vom 20. Juli 2017)
- Emicizumab (Beschlüsse vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019)
- Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)
- Damoctocog alfa pegol (Beschluss vom 20. Juni 2019)
- Turoctocog alfa pegol (Beschluss vom 6. Februar 2020)
- Valoctocogen Roxaparvovec (Beschluss vom 16. März 2023)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-

medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Patientinnen und Patienten mit Hämophilie handelt.

In der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. 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 rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor-VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.

Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Vor diesem Hintergrund werden als Routineprophylaxe eingesetzte plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es sind Erwachsene, Jugendliche und Kinder vom Anwendungsgebiet umfasst. Die Zulassung der Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate ist zu beachten.

Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Bei dem Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 24. August 2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Valoctocogen Roxaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor.

Die Studie HAVEN 6 ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit leichter (Faktor-VIII-Restaktivität $> 5\%$ und $< 40\%$) oder mittelschwerer (Faktor-VIII-Restaktivität $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) hereditärer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Prophylaxe angezeigt ist. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt bereits vor Einschluss in die Studie eine Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Die geplante Behandlungsdauer betrug mindestens 52 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie waren die behandelten Blutungen, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine Daten einer Routineprophylaxe mit Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten vorlägen und somit kein direkter oder indirekter Vergleich möglich sei, wobei eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht durchgeführt wurde.

Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie HAVEN 6 für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Hemlibra mit dem Wirkstoff Emicizumab in einem neuen Anwendungsgebiet: „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp bei allen Altersgruppen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate im Prophylaxeregime bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor. Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

In der Gesamtschau ist für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit schwerem Blutungsphänotyp ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben und das grundlegende Vorgehen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophileregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet.

Diese Unsicherheiten ergeben sich durch einen möglichen Einschluss von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne schweren Blutungsphänotyp, die eine Routineprophylaxe erhalten haben, jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten entweder aufgrund eines unvollständigen Datensatzes oder aufgrund der nicht begründeten Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass unter den erfassten Sammelmeldungen keine Patientin bzw. kein Patient eine Prophylaxe erhalten hat, als Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxebehandlung gezählt wurden. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Spanne unterschätzt.

Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sind für Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ≥ 18 Jahre rechnerisch sowohl die untere Grenze des Anteilswerts (14,2 %) als auch die obere Grenze (43,3 %) zu berücksichtigen. Aus der dahingehend angepassten, durch das IQWiG vorgenommen, eigenen Berechnung resultiert eine Anzahl von ca. 220 bis 240 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation, welche jedoch weiterhin mit den bereits beschriebenen Unsicherheiten behaftet ist.

2.3 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: 10. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2023).

Die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie A-Patienten sind individuell verschieden und werden nicht dargestellt. Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt. Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung

unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emicizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage, alle 14 Tage oder alle 28 Tage	52,1; 26,1 oder 13,0	1	52,1; 26,1 oder 13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routine- prophylaxe				
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate				
Damoctocog alfa pegol	kontinuierlich, 1 x alle 5 Tage oder alle 7 Tage oder 2 x wöchentlich	73,0; 52,1 oder 104,3	1	73,0; 52,1 oder 104,3
Efmoroctocog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 5 Tage	73,0 – 121,7	1	73,0 – 121,7
Lonooctocog alfa	kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich	104,3 – 156,4	1	104,3 – 156,4
Moroctocog alfa	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5
Octocog alfa ⁴	kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich oder alle 2 Tage	104,3 – 182,5	1	104,3 – 156,4
Rurioctocog alfa pegol	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104,3	1	104,3
Simooctocog alfa ⁵	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5
Turoctocog alfa	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage oder 2 bis 3 x wöchentlich	104,3 – 156,4	1	104,3 – 156,4
Turoctocog alfa pegol	kontinuierlich, alle 4 Tage	91,3	1	91,3
plasmatische Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate				

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Humanplasmatische Präparate ⁶	Kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5

Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Emicizumab sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Turoctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol und Rurioctocog alfa pegol sind erst ab 12 Jahren zugelassen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Kinder bis unter 6 Jahre, Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre, Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁷ zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen ab 18 Jahren von 85,0 kg angenommen. Für das zugrundeliegende Gewicht in den jeweiligen männlichen Altersgruppen wurden die Spannen von 12 bis unter 18 Jahren (47,6 kg – 73,2 kg), von 6 bis unter 12 Jahren (24,0 kg – 42,7 kg) und von 1 bis unter 6 Jahren (12,0 kg – 21,0 kg) bestimmt.

Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen:

Für die Berechnung der oberen Kostenspanne die Dosierung mit der häufigsten Applikation und das höchste Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die Dosierung mit dem größten Intervall und das geringste Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen.

Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an

⁶ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁷ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: www.gbe-bund.de

1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- VIII.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab	1,5 – 6 mg/kg	Erwachsene			
		127,5 mg - 510 mg	1 x 105 mg + 1 x 30 mg - 3 x 150 mg + 1 x 60 mg	52,1 - 13,0	52,1 x 105 mg + 52,1 x 30 mg - 39 x 150 mg + 13 x 60 mg
		12 bis < 18 Jahre			
		439,2 mg	3 x 150 mg	13,0	39 x 150 mg
		71,4 mg	1 x 60 mg + 1 x 30 mg	52,1	52,1 x 60 mg + 52,1 x 30 mg
		6 bis < 12 Jahre			
		256,2 mg	1 x 150 mg + 2 x 60 mg	13,0	13,0 x 150 mg + 26,0 x 60 mg
		36 mg	1 x 60 mg	52,1	52,1 x 60 mg
		< 6 Jahre			
		126 mg	1x 150 mg	13,0	13,0 x 150 mg
		18 mg	1 x 30 mg	52,1	52,1 x 30 mg
		Zweckmäßige Vergleichstherapie			
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate					
Damoctocog alfa pegol	60 I.E./kg	Erwachsene			
		5100 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1 - 73,0	52,1 x 3000 I.E. + 52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 250 I.E. - 73 x 3000 I.E. + 73 x 2000 I.E. + 73 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		4392 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	73,0	73 x 3000 I.E. + 73 x 1000 I.E. + 73 x 500 I.E.
	2856 I.E.	1 x 3000 I.E.	52,1	52,1 x 3000 I.E.	
	50 I.E./kg	Erwachsene			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Efmoroctocog alfa		4250 I.E.	1 x 4000 I.E. + 1 x 250 I.E.	73,0 – 121,7	73 x 4000 I.E. + 73 x 250 I.E. - 121,7 x 4000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 750 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 750 I.E.	
		2380 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	73,0	73 x 2000 I.E. 73 x 500 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		2135 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 2000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		1200 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	73,0	73 x 1000 I.E. + 73 x 250 I.E.	
		< 6 Jahre				
		1050 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		600 I.E.	1 x 750 I.E.	73,0	73 x 750 I.E.	
Lonoctocog alfa	20 – 50 I.E. /kg	Erwachsene				
		4250 I.E.	2 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	312,8 x 2000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		1700 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 1500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
	952 I.E.	1 x 1000 I.E.	104,3	104,3 x 1000 I.E.		
	30 – 50 I.E. /kg	6 bis < 12 Jahre				
		2135 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 2000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		720 I.E.	1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 500 I.E. + 104,3 x 250	
		< 6 Jahre				
1050 I.E.		1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 1000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.		
360 I.E.	1 x 500 I.E.	104,3	104,3 x 500 I.E.			
	20 – 40	Erwachsene				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Moroctocog alfa	I.E. /kg	3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E. + 182,5 x 500 I.E.	
		1700 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		2928 I.E.	1 x 3000 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E.	
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		1708 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E. + 182,5 x 500 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
		480	1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 500 I.E.	
		< 6 Jahre				
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E.	
		240 I.E.	1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 250 I.E.	
		Octocog alfa	20 – 40 I.E. /kg	Erwachsene		
3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.			156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E.	
1700 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.			104,3	104,3 x 1000 I.E. + 104,3 x 500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.	
12 bis < 18 Jahre						
2928 I.E.	1 x 3000 I.E.			156,4	156,4 x 3000 I.E.	
952 I.E.	1 x 1000 I.E.			104,3	104,3 x 1000 I.E.	
0 – 50 I.E. /kg	6 bis < 12 Jahre					
	2135 I.E.		1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 2000 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
	480		1 x 500 I.E.	104,3	104,3 x 500 I.E.	
	< 6 Jahre					
	1050 I.E.		1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
	240 I.E.		1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 250 I.E.	
Ruriococog alfa pegol	40 – 50 I.E./kg	Erwachsene				
		3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E. + 104,3 x 500 I.E.	

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
		4250 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E.+ 104,3 x 1000 I.E.+ 104,3 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E. + 104,3 x 500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.	
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	104,3	104,3 x 2000 I.E.	
Simioctocog alfa	20 – 40 I.E. /kg	Erwachsene				
		3400 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E. + 182,5 x 500 I.E.	
		1700 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		2928 I.E.	1 x 3000 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E.	
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.	
		6 bis < 12 Jahre				
		1708 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E. + 182,5 x 500 I.E. + 182,5 x 250 I.E.	
		480 I.E.	1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 500 I.E.	
		< 6 Jahre				
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E.	
		240 I.E.	1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 250 I.E.	
Turoctocog alfa ⁸	20 I.E. /kg – 50 I.E. /kg	Erwachsene				
		4250 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1x 1000 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 157 x 1000 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		1700 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 1500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1x 500 I.E. + 1x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.	

⁸ Die Fachinformation zu Turoctocog alfa sieht verschiedene Therapieschemata vor. Bei der Verbrauchsbestimmung wurden die Dosierungsschemata mit der größten Verbrauchsspanne (ab 12 Jahren: 20 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht dreimal pro Woche; unter 12 Jahren 25 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht dreimal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	25 I.E. / kg – 60 I.E. / kg	952 I.E.	1 x 1000 I.E.	156,4	156,4 x 1000 I.E.
		6 bis < 12 Jahre			
		2562 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 2000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.
		600 I.E.	1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.
		< 6 Jahre			
		1260 I.E.	1 x 1500 I.E.	156,4	156,4 x 1500 I.E.
		300 I.E.	1 x 500 I.E.	156,4	156,4 x 500 I.E.
Turoctocog alfa pegol	50 I.E. /kg	Erwachsene			
		4250 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1500 I.E.	91,3	91,3 x 3000 I.E. + 91,3 x 1500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3660 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E.	91,3	91,3 x 3000 I.E. + 91,3 x 1000 I.E.
		2380 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 2000 I.E. + 91,3 x 500 I.E.
plasmatische Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate					
Humane plasmatische Präparate	20 I.E. /kg – 40 I.E. /kg	Erwachsene			
		3400 I.E.	2 x 1500 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	365 x 1500 I.E. + 182,5 x 500 I.E.
		1700 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2928 I.E.	2 x 1500 I.E.	182,5	365 x 1500 I.E.
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.
		6 bis < 12 Jahre			
		1708 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	182,5	182,5 x 1500 I.E. + 182,5 x 250 I.E.
		480 I.E.	1 x 500 I.E.	121,7	121,7 x 500 I.E.
		< 6 Jahre			
		840 I.E.	1 x 1000 I.E.	182,5	182,5 x 1000 I.E.
240 I.E.	1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 250 I.E.		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab 30 mg/ml	1 ILO	1 972,01 €	2,00 €	187,43 €	1 782,58 €
Emicizumab 150 mg/ml 60 mg/0,4 ml	1 ILO	3 886,40 €	2,00 €	374,85 €	3 509,55 €
Emicizumab 150 mg/ml 105 mg/ 0,7 ml	1 ILO	6 757,97 €	2,00 €	655,99 €	6 099,98 €
Emicizumab 150 mg/ml 150 mg/1 ml	1 ILO	9 629,58 €	2,00 €	937,13 €	8 690,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate					
Damoctocog alfa pegol 3000 I.E.	1 PLI	2 304,09 €	2,00 €	219,94 €	2 082,15 €
Damoctocog alfa pegol 1000 I.E.	1 PLI	1 555,27 €	2,00 €	146,63 €	1 406,64 €
Damoctocog alfa pegol 500 I.E.	1 PLI	397,48 €	2,00 €	36,66 €	358,82 €
Damoctocog alfa pegol 250 I.E.	1 PLI	204,38 €	2,00 €	18,33 €	184,05 €
Efmoroctocog alfa 4000 I.E.	1 PLI	2 509,02 €	2,00 €	100,00 €	2 407,02 €
Efmoroctocog alfa 3000 I.E.	1 PLI	1 896,17 €	2,00 €	75,00 €	1 819,17 €
Efmoroctocog alfa 2000 I.E.	1 PLI	1 275,60 €	2,00 €	50,00 €	1 223,60 €
Efmoroctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	643,43 €	2,00 €	25,00 €	616,43 €
Efmoroctocog alfa 750 I.E.	1 PLI	485,40 €	2,00 €	18,75 €	464,65 €
Efmoroctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	327,37 €	2,00 €	12,50 €	312,87 €
Efmoroctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	169,33 €	2,00 €	6,25 €	161,08 €
Lonoctocog alfa 1500 I.E.	1 PLI	1 179,99 €	2,00 €	110,93 €	1 067,06 €
Lonoctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	400,86 €	2,00 €	36,98 €	361,88 €
Lonoctocog alfa 250 .I.E.	1 PLI	206,06 €	2,00 €	18,49 €	185,57 €
Moroctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	1 013,19 €	2,00 €	95,10 €	916,09 €
Moroctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	512,24 €	2,00 €	47,55 €	462,69 €
Moroctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	261,75 €	2,00 €	23,77 €	235,98 €
Octocog alfa 3000 I.E.	1 PLI	2 931,72 €	2,00 €	281,38 €	2 648,34 €
Octocog alfa 2000 I.E.	1 PLI	1 973,69 €	2,00 €	187,59 €	1 784,10 €
Octocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	999,49 €	2,00 €	93,79 €	903,70 €
Octocog alfa 500 I.E.	1 PLI	505,38 €	2,00 €	46,90 €	456,48 €
Octocog alfa 250 I.E.	1 PLI	258,35 €	2,00 €	23,45 €	232,90 €
Rurioctocog alfa pegol 3000 I.E.	1 PLI	2 177,72 €	2,00 €	207,57 €	1 968,15 €
Rurioctocog alfa pegol 2000 I.E.	1 PLI	1 469,20 €	2,00 €	138,38 €	1 328,82 €
Rurioctocog alfa pegol 500 I.E.	1 PLI	375,77 €	2,00 €	34,59 €	339,18 €
Simoctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	726,60 €	2,00 €	67,89 €	656,71 €
Simoctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	368,95 €	2,00 €	33,95 €	333,00 €
Simoctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	190,13 €	2,00 €	16,97 €	171,16 €
Turoctocog alfa 1000 I.E.	1 PLI	669,52 €	2,00 €	62,48 €	605,04 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Turoctocog alfa 500 I.E.	1 PLI	340,40 €	2,00 €	31,24 €	307,16 €
Turoctocog alfa 250 I.E.	1 PLI	175,85 €	2,00 €	15,62 €	158,23 €
Turoctocog alfa pegol 3000 I.E.	1 PLI	2 206,43 €	2,00 €	210,38 €	1 994,05 €
Turoctocog alfa pegol 1500 I.E.	1 PLI	1 119,53 €	2,00 €	105,19 €	1 012,34 €
Turoctocog alfa pegol 2000 I.E.	1 PLI	1 488,95 €	2,00 €	140,25 €	1 346,70 €
Turoctocog alfa pegol 1000 I.E.	1 PLI	750,12 €	2,00 €	70,13 €	677,99 €
Turoctocog alfa pegol 500 I.E.	1 PLI	380,69 €	2,00 €	35,06 €	343,63 €
Humane plasmatische Präparate					
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 1500 I.E.	1 TRS	926,19 €	2,00 €	86,82 €	837,25 €
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 1000 I.E.	1 TRS	621,10 €	2,00 €	57,88 €	561,22 €
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 500 I.E.	1 TRS	316,19 €	2,00 €	28,94 €	285,25 €
Von Willebrand-Faktor /Blutgerinnungsfaktor VIII 250 I.E.	1 TRS	163,73 €	2,00 €	14,47 €	147,26 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel auf Grundlage einer offenen Kombination eingesetzt werden kann. Diese ergibt daraus, dass zum einen in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel keine Angaben zu Kombinationstherapien vorliegen und zum anderen in dieser Fachinformation keine Angaben enthalten sind, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel regelhaft entgegenstehen.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 17. Februar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emicizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Februar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Emicizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juli 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juli 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	18. Juli 2023 1. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII und die Änderung der Anlage XIIa AM-RL

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: moderate Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp)

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juli 2023 (BAnz AT 25.08.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Emicizumab gemäß dem Beschluss vom 5. September 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Emicizumab

Beschluss vom: 17. August 2023

In Kraft getreten am: 17. August 2023

BAnz AT 19.12.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2023):

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):

- mit Faktor-VIII-Hemmkörper
- ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit
 - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
 - mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.

Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp bei allen Altersgruppen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII ≥ 1% und ≤ 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp 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 von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

ca. 220 – 240 Patientinnen und 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: 10. Juli 2023):

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-10) sofern nicht anders indiziert.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Emicizumab soll durch in der Behandlung der Hämophilie erfahrene Fachärztinnen und 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:

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Emicizumab ¹⁰	Erwachsene	384 551,70 € - 410 681,38 €
	12 bis < 18 Jahre	275 719,98 € - 338 927, 55 €
	6 bis < 12 Jahre	182 847,56 € - 204 224,15 €
	< 6 Jahre	92 872,42 € - 112 975,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>		
Damoctocog alfa pegol		
	Erwachsene	191 354,96 € - 268 117,32 €
	12 bis < 18 Jahre	108 480,02 € - 229 903,28 €
Efmoctocog alfa		
	Erwachsene	187 471,30 € - 312 537,77 €
	12 bis < 18 Jahre	112 162,31 € - 277 940,89 €
	6 bis < 12 Jahre	56 758,23 € - 168 515,56 €
	< 6 Jahre	33 919,45 € - 94 622,97 €
Lonoctocog alfa		
	Erwachsene	130 649,31 € - 472 695,54 €
	12 bis < 18 Jahre	74 518,18 € - 414 026,77 €
	6 bis < 12 Jahre	57 099,04 € - 250 859,34 €
	< 6 Jahre	37 744,08 € - 140 764,69 €
Morococog alfa		

¹⁰ Die Kosten stellen die kontinuierliche Gabe in der Erhaltungsphase dar.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	
	Erwachsene	196 516,29 € - 574 322,03 €
	12 bis < 18 Jahre	111 488,15 € - 489 881,10 €
	6 bis < 12 Jahre	56 309,37 € - 294 693,70 €
	< 6 Jahre	28 718,77 € - 167 186,43 €
Octocog alfa		
	Erwachsene	166 158,24 € - 485 593,85 €
	12 bis < 18 Jahre	94 255,91 € - 414 200,38 €
	6 bis < 12 Jahre	47 610,86 € - 368 102,50 €
	< 6 Jahre	24 291,47 € - 207 429,50 €
Rurioctocog alfa pegol		
	Erwachsene	240 654,52 € - 293 231,11 €
	12 bis < 18 Jahre	138 595,93 € - 258 825,67 €
Simoctocog alfa		
	Erwachsene	141 277,88 € - 413 430,03 €
	12 bis < 18 Jahre	79 921,61 € - 352 657,53 €
	6 bis < 12 Jahre	40 526,10 € - 180 622,08 €
	< 6 Jahre	20 830,17 € - 119 849,58 €
Turoctocog alfa		
	Erwachsene	165 965,42 € - 398 170,94 €
	12 bis < 18 Jahre	94 628,26 € - 351 582,51 €
	6 bis < 12 Jahre	72 787,00 € - 260 590,55 €
	< 6 Jahre	48 039,82 € - 141 218,25 €
Turoctocog alfa pegol		
	Erwachsene	274 483,41 €
	12 bis < 18 Jahre	154 327,13 € - 243 957,25 €
Humane plasmatische Präparate		
	Erwachsene	119 808,78 € - 357 636,13 €
	12 bis < 18 Jahre	68 300,47 € - 305 578,00 €
	6 bis < 12 Jahre	34 714,93 € - 179 663,95 €
	< 6 Jahre	17 921,54 € - 102 422,65 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. August 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Emicizumab

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. August 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp bei allen Altersgruppen.

Patientengruppe

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 17. August 2023“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 19. Dezember 2023
BAnz AT 19.12.2023 B3
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII und Anlage XIIa – Änderung der Benennung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Absatz 3 Satz 4
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Emicizumab
(neues Anwendungsgebiet: moderate Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper,
mit schwerem Blutungsphänotyp)

Vom 16. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz, Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. November 2023 (BAnz AT 07.12.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab in der Fassung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 12.09.2023 B2) in Abschnitt „5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können“ wie folgt geändert:

Der Abschnitt

„Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta)“

wird durch folgenden Abschnitt ersetzt:

„Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.“

II.

In Anlage XIIa werden die folgenden Angaben zum Wirkstoff Emicizumab zum Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom 17. August 2023 gestrichen:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels:

Emicizumab

Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. August 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Emicizumab (Hemlibra) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp bei allen Altersgruppen.

Patientengruppe

Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta)

Geltungsdauer der Benennung (seit ... bzw. von ... bis)

seit 17. August 2023



Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. November 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Februar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Emicizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Neues Anwendungsgebiet: moderate Hämophilie A, ohne Fakt



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Neues Anwendungsgebiet: moderate Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Emicizumab
- **Handelsname:** Hemlibra
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-03-01-D-912)

Modul 1

(PDF 742,91 kB)

Modul 2

(PDF 629,10 kB)

Modul 3A

(PDF 1,55 MB)

Modul 4A

(PDF 3,02 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 17,78 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,39 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/926/>

01.06.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Neues Anwendungsgebiet: moderate Hämophilie A, ohne Fakt Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Emicizumab (Hemlibra):

Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):

- mit Faktor-VIII-Hemmkörpern
- ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit:
 - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
 - mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.

Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Emicizumab:

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

Stand der Information: Januar 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 479,89 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 151,38 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2023
 - Mündliche Anhörung: 10.07.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Emicizumab - 2023-03-01-D-912*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.07.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Neues Anwendungsgebiet: moderate Hämophilie A, ohne Fakt
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juli 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Emicizumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	21.06.2023
Bayer Vital GmbH	20.06.2023
Novo Nordisk GmbH	21.06.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	21.06.2023
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.06.2023
Pfizer Pharma GmbH	22.06.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	18.06.2023
DGHO, GTH	22.06.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Bayer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Flacke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Masoudi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Caruso	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau El Hadouchi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk GmbH						
Herr Dr. Kiencke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Dr. Nickel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Herr Dr. Rauchensteiner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Herrmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, GTH						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Herr Priv. Doz. Dr. Klamroth	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	21.06.2023
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i> Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2023 veröffentlichte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Nutzenbewertung im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Emicizumab im Anwendungsgebiet der mittelschweren Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper (1). Ergänzend veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) innerhalb dieses Stellungnahmeverfahrens einen Entwurf zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V eingesetzt werden könnten (2).</p> <p>Diese Stellungnahme greift zunächst allgemeine Punkte auf. Darüber hinaus möchte Roche auf folgende spezifische Punkte eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none">A. Dossierbewertung des IQWiG - II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation - Schritt 4: Patienten, die eine Routineprophylaxe erhaltenB. Entwurf des G-BA zur Benennung der Kombinationen - Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden könnten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Anwendungsgebiet der mittelschweren Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ist die Anzahl der Patienten aufgrund der kleinen Populationsgröße begrenzt.</p> <p>Die HAVEN 6 ermöglicht in einem einarmigen Design, valide Aussagen zu den zentralen Fragestellungen der Studie zu treffen. Sie ist die erste und bisher einzige klinische Studie im Anwendungsgebiet und liefert erstmals Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Emicizumab. Aus der limitierten Populationsgröße ergibt sich eine begrenzte Anzahl möglicher Studienteilnehmer. Dies erschwert die Planung und Durchführung einer vergleichenden randomisierten klinischen Studie (RCT), die grundsätzlich die höchste Evidenzstufe ist.</p> <p>Ein therapeutischer Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht in dem möglichen Auftreten von FVIII-spezifischen Risiken für die Patienten (hohe Therapielast, Gefahr für das Auftreten von Talspiegeln und die Entwicklung von Faktor VIII [FVIII]-Hemmkörpern) (3–5):</p> <p>Emicizumab adressiert diesen therapeutischen Bedarf über die Evidenz aus der HAVEN 6 hinaus durch seine innovativen Produkteigenschaften und zeichnet sich ergänzend durch die folgenden Attribute aus, die einen patientenrelevanten Nutzen demonstrieren (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit der Gabe von Emicizumab besteht kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII und damit die Vermeidung einer der schwersten Nebenwirkungen einer FVIII-basierten Routineprophylaxe, • Bedeutsame Reduktion der Therapiebelastung aufgrund der subkutanen Applikation im Vergleich zur intravenösen Gabe der FVIII-Prophylaxe sowie einer deutlichen Verlängerung des 	<p>Die allgemeinen Ausführungen zum Krankheitsbild und zum medizinischen Bedarf werden zu Kenntnis genommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor.</p> <p>Die Studie HAVEN 6 ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit leichter (Faktor-VIII-Restaktivität > 5 % und < 40 %) oder mittelschwerer (Faktor-VIII-Restaktivität ≥ 1 % und ≤ 5 %) hereditärer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Prophylaxe angezeigt ist. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt bereits vor Einschluss in die Studie eine Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Die geplante Behandlungsdauer betrug mindestens 52 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie waren die behandelten Blutungen, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate.</p> <p>Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine Daten einer Routineprophylaxe</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Applikationsintervalls von mindestens wöchentlich auf bis zu einmal pro Monat,</p> <ul style="list-style-type: none">• Konstante Wirkspiegel mit einer langandauernden Wirksamkeit (etwa vierwöchige Halbwertszeit) aufgrund der günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften von Emicizumab. <p>Gesamthaft zeigt Emicizumab im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren erstmals klinische Studiendaten für das vorliegende Anwendungsgebiet und demonstriert mit seinen innovativen Produktattributen einen klinischen Mehrwert für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A, die einen schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper aufweisen.</p> <p>---</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	<p>mit Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten vorlägen und somit kein direkter oder indirekter Vergleich möglich sei, wobei eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht durchgeführt wurde.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie HAVEN 6 für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.10 (1)	<p>A) Dossierbewertung des IQWiG II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Schritt 4: Patienten, die eine Routineprophylaxe erhalten</p> <p><u>Obergrenze der Zielpopulation</u> Wir korrigieren die <i>Obergrenze der Zielpopulation</i> auf die Zahl 274. Es wird zur Berechnung (wie auch vom IQWiG) die <i>Obergrenze des Prophylaxe-Anteils</i> von 43,3 % angewendet.</p> <p><u>Untergrenze der Zielpopulation</u> Der vom IQWiG in der Bewertung angenommenen <i>Untergrenze der Zielpopulation</i> stimmen wir nicht zu. Das IQWiG wendet bei der Berechnung der <i>Untergrenze der Zielpopulation</i> ebenfalls die <i>Obergrenze des Prophylaxe-Anteils</i> (43,3%) an. Da die Evidenz aus dem DHR zur Berechnung der Patientenzahlen limitiert ist (z.B. durch die Möglichkeit zur Sammelmeldung), sollte aus unserer Sicht, wie im Dossier bereits ausführlich dargelegt, die <i>Untergrenze des Prophylaxe-Anteils</i> (14,2 %) verwendet werden. Das entspricht einer konservativen Berechnung, sodass das Intervall für die Patientenzahlen breiter und</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben und das grundlegende Vorgehen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophilieregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Diese Unsicherheiten ergeben sich durch einen möglichen Einschluss von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne schweren Blutungsphänotyp, die eine Routineprophylaxe erhalten haben, jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten entweder aufgrund eines unvollständigen Datensatzes oder aufgrund der nicht begründeten Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass unter den erfassten Sammelmeldungen keine Patientin bzw. kein Patient eine Prophylaxe erhalten hat, als Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxebehandlung gezählt wurden. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Spanne unterschätzt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>damit die Wahrscheinlichkeit, den wahren Wert abzubilden, größer ist.</p> <p>Für das Kalenderjahr 2023 schätzen wir somit 82-274 Patienten in der Zielpopulation bzw. 72-241 GKV-Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp in Deutschland, die eine Routineprophylaxe erhalten und mit Emicizumab behandelt werden könnten.</p>	<p>Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sind für Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ≥ 18 Jahre rechnerisch sowohl die untere Grenze des Anteilswerts (14,2 %) als auch die obere Grenze (43,3 %) zu berücksichtigen. Aus der dahingehend angepassten, durch das IQWiG vorgenommen, eigenen Berechnung resultiert eine Anzahl von ca. 220 bis 240 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation, welche jedoch weiterhin mit den bereits beschriebenen Unsicherheiten behaftet ist.</p>
S. 3 (2)	<p>B) Entwurf des G-BA zur Benennung der Kombinationen</p> <p>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet aus Sicht des G-BA eingesetzt werden können</p> <p>Das Vorgehen des G-BA zur Benennung von Kombinationspartnern von Emicizumab für die Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und schwerem Blutungsphänotyp ohne Vorliegen von FVIII-Hemmkörpern ist vorliegend unzulässig und fehlerhaft, weshalb es revidiert werden muss:</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Aus dem Entwurf des G-BA geht die der Selektion zugrundeliegende Methodik zur Benennung von Kombinationspartnern nicht hervor, so dass die Selektionskriterien, soweit überhaupt vorhanden, nicht transparent oder gar nachvollziehbar sind. Somit lassen sich dem Dokument weder das genaue Vorgehen des G-BA bei der Auswahl der Arzneimittel, die angewandten Ein- oder Ausschlusskriterien oder konkrete Begründungen für die Entscheidungen bezogen auf die jeweiligen Arzneimittel entnehmen. • Der für die Benennung relevante § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V macht folgende Vorgabe: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können (...)“. Daraus folgt, dass nur Arzneimittel als mögliche Kombinationspartner benannt werden dürfen, für die der Wortlaut der Fachinformation explizit eine konkrete Kombination erlaubt. Sowohl Emicizumab als auch die als 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationspartner genannten Substanzen wurden jedoch jeweils einzeln klinisch geprüft und somit auch einzeln für die Routineprophylaxe zugelassen. Eine Kombination ergibt sich aus keiner dieser Fachinformationen. In der HAVEN 6 zu Emicizumab, welche die Grundlage der Zulassung für dieses Anwendungsgebiet von Emicizumab bildet, bestand ein zentrales Ausschlusskriterium in der Durchführung einer gleichzeitigen weiteren Routineprophylaxe von Blutungen neben Emicizumab (7). Weder in den relevanten Fachinformationen noch in den European Public Assessment Reports (EPAR) ist eine Kombinationstherapie im Sinne des gleichzeitigen Anwendens von mehreren Ansätzen zur Routineprophylaxe von Blutungen beschrieben (8–24).</p> <p>C. Die vorgenommene Selektion ist daher aus rechtlicher sowie regulatorischer Sicht falsch.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch rechtssystematisch ist das Vorgehen des G-BA falsch: Der Gesetzgeber sieht nach § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V eine Nichtbenennung und somit eine Befreiung vom Kombinationsrabatt vor, wenn ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen erwartbar ist. Diese Möglichkeit wird jedoch ausgehebelt, da für den Kombinationseinsatz von Emicizumab mit den vom G-BA gelisteten Arzneimitteln im 	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet keine klinischen Studiendaten erhoben und auch keine arzneimittelrechtlichen Zulassungen erteilt worden sind, und somit keine Nutzenbewertung erfolgt. Eine Befreiung aufgrund der vorstehend genannten gesetzlichen Regelung ist schlichtweg nicht möglich. Die im Entwurf vorgenommene Listung steht damit im Widerspruch zur nach § 35a Abs. 1d SGB V vorgesehenen Möglichkeit für den pharmazeutischen Unternehmer, einen entsprechenden Antrag zu stellen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Auch mit dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist die Benennung der Kombinationen nicht vereinbar. Emicizumab kommt als alleinige Routineprophylaxe zur Anwendung. FVIII Präparate werden nur ergänzend als Bedarfstherapie nach dem Auftreten von Blutungen, sowie ggf. als Kurzzeitprophylaxe eingesetzt (25). Das entspricht somit keiner Kombinationstherapie im Sinne der arzneimittelrechtlichen Zulassung wie unter § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V vorgegeben. <p>Abschließend ist festzustellen, dass das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V intransparent und rechtlich unzulässig ist. Gleichzeitig setzt es sich über den Stand der medizinischen Erkenntnisse hinweg. Unter Bezugnahme auf die</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorstehenden Ausführungen sind für Emicizumab keine Kombinationspartner zu benennen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Von der Liste der Arzneimittel, die in Kombination mit Emicizumab nach arzneimittelrechtlicher Zulassung eingesetzt werden können, sind zu streichen: Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Emicizumab (Hämophilie A) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung - Projekt: A23-10 Version: 1.0 Stand: 26.05.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1564. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6424/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-912.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Emicizumab Zu bewertendes Anwendungsgebiet: Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp. Datum der Veröffentlichung: 1. Juni 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6425/2023-03-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Emicizumab_D-912.pdf.
3. DeKoven M, Karkare S, Lee WC, Kelley LA, Cooper DL, Pham H et al. Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia*; 20(6):822–30, 2014. doi: 10.1111/hae.12501.
4. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia*; 20(Suppl 4):76–9, 2014. doi: 10.1111/hae.12404.
5. Benson G, Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Ljung R et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus*; 16(6):535–44, 2018. doi: 10.2450/2017.0150-17.
6. Hermans C, Makris M. Disruptive technology and hemophilia care: The multiple impacts of emicizumab. *Res Pract Thromb Haemost*; 5(4):e12508, 2021. doi: 10.1002/rth2.12508.
7. F. Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, open-label study to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of emicizumab in patients with mild or moderate hemophilia a without FVIII inhibitors: Protocol number: BO41423. Version number: 3. EUDRACT number: 2019-002179-32.; 2020.
8. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].
9. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Hemlibra, INN - emicizumab.
10. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand Januar 2022.
11. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma (Simoctocog alfa): Stand Oktober 2022.
12. Novo NA. Fachinformation Esperoct® (Turoctocog alfa pegol): Stand Juli 2022.

13. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand Juni 2022.
14. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Januar 2022.
15. Bayer Pharma AG. Fachinformation Jivi® (Damoctocog alfa pegol), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2020.
16. Novo NA. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand Oktober 2020.
17. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand Januar 2021.
18. European Medicines Agency. Assessment report: Jivi, INN-damoctocog alfa pegol.
19. European Medicines Agency. Assessment report: Esperoct International non-proprietary name: turoctocog alfa pegol.
20. European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006: Afstyla; INN-lonoctocog alfa.
21. European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006: Nuwiq simoctocog alfa.
22. European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended: International non-proprietary name: efmoroctocog alfa.
23. European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006: ADYNOVI, INN-rurioctocog alfa pegol.
24. European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted in accordance with article 46 of regulation (EC) No 1901/2006, as amended: Nuwiq / Vihuma International non-proprietary name: simoctocog alfa.
25. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, Chang T, Chebon S, Doral MY et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Adv*; 6(24):6140–50, 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007458.

5.2 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	20.06.2023
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) vertreibt in Deutschland die rekombinanten Arzneimittel Jivi® (INN: Damoctocog alfa pegol) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ und Kovaltry® (INN: Octocog alfa) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel)“.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) schlägt in seinem Entwurf vom 01. Juni 2023 Damoctocog alfa pegol als Arzneimittel mit neuem Wirkstoff vor, dass in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab eingesetzt werden kann in dem Anwendungsgebiet „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.“ Dazu nimmt Bayer im Folgenden Stellung.</p> <p>Laut § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in seinem Nutzenbewertungsbeschluss, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Emicizumab ergibt sich aus Abschnitt 4.1 der Fachinformation des Arzneimittels. Eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung kann dementsprechend nur vorliegen, wenn diese in der Fachinformation unter den klinischen Angaben in Abschnitt 4.1</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Anwendungsgebiete</i> des zu bewertenden Arzneimittels erwähnt wird. Dies ist bei Emicizumab nicht der Fall.</p> <p>Zudem ist hervorzuheben, dass Emicizumab ausschließlich zur Routineprophylaxe, während Damoctocog alfa pegol neben der Routineprophylaxe zusätzlich zur Akutbehandlung von Blutungen zugelassen ist. Sofern daher Emicizumab zur Routineprophylaxe und Damoctocog alfa pegol in der Akuttherapie zur Behandlung plötzlich auftretender Blutungen eingesetzt wird, handelt es sich nicht um eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung, da zwei unterschiedliche Therapieansätze (prophylaktische Dauertherapie vs. zeitlich begrenzter Akuttherapie) verfolgt werden.</p> <p>Der einzige Hinweis auf eine zeitgleiche Anwendung von Emicizumab und einer Faktor VIII-Behandlung zur Prophylaxe findet sich in Abschnitt 4.2. Dort wird darauf hingewiesen, dass eine Überlappung der Prophylaxe-Therapien für maximal sieben Tage erfolgen darf. So heißt es: „Die Faktor-VIII-Prophylaxe (FVIII-Prophylaxe) kann über die ersten sieben Tage der Behandlung mit Hemlibra® fortgesetzt werden.“ Diese Aussage in der Fachinformation ist jedoch explizit kein Hinweis auf eine Kombinationstherapie. Vielmehr geht es ausschließlich darum, den Übergang von einer Prophylaxe-Therapie mit Faktor VIII zu einer Prophylaxe-Therapie mit Emicizumab zu regeln, bei dem sich im Ausnahmefall die Therapien für wenige Tage überschneiden. Gemäß Assessment Report der europäischen Zulassungsbehörde vom 15. Dezember 2022 konnte in der Zulassungsstudie Haven 6 die reguläre FVIII-Gabe bis zur zweiten Emicizumab Dosis fortgesetzt werden, um Blutungen vor Erreichen adäquater Emicizumab-Spiegel zu vermeiden. Eine gleichzeitige routinemäßige FVIII-Prophylaxe war während der pivotalen Studie sonst nicht zulässig (European Medicines Agency 2022).</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Benennung der beiden Produkte als Kombinationstherapie widerspricht somit sowohl den entsprechenden arzneimittelrechtlichen Zulassungen als auch dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Hinzu kommt, dass der Entwurf für die Benennung als Kombinationstherapie intransparent ist. Es sind keine wirkstoffspezifischen Gründe und keine konkreten Tatsachen angegeben, die den G-BA zu der Einstufung veranlasst haben. Dadurch wird es den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen unverhältnismäßig erschwert, zu dem Entwurf Stellung zu nehmen.</p> <p>Aufgrund der zuvor aufgeführten Punkte hält Bayer die Benennung von Damoctocog alfa pegol als möglichen Kombinationspartner für Emicizumab für sach- und rechtswidrig.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung</i></p> <p>Rücknahme des Entwurfs für die Benennung einer Kombinationstherapie im Sinne des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V von Emicizumab mit Damoctocog alfa pegol.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Jivi[®]. Stand November 2020.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra[®]. Stand März 2023.
3. European Medicines Agency. (2022). Hemlibra: Assessment report. S.25. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 17. Juni 2023].

5.3 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	21.06.2023
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra® (Neues Anwendungsgebiet: moderate Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstraße 1 55127 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2023 eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Emicizumab (Hemlibra®) der Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):</p> <ul style="list-style-type: none">• mit Faktor-VIII-Hemmkörpern• ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit:<ul style="list-style-type: none">○ schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)○ mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp. <p>Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Angaben von Roche zur Beanspruchung eines Anhaltspunktes für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p>Für das Anwendungsgebiet „Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp für die Patientengruppe ohne FVIII-Hemmkörper aller Altersgruppen, die eine Routineprophylaxe benötigen“ beansprucht Roche die Anerkennung eines Nichtquantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population der pivotalen Studie HAVEN 6 betrachtet. Bei der HAVEN 6 handelt sich um eine einarmige Zulassungsstudie, daher liegen keine direkt vergleichenden Daten vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp profitieren von einer durch Hemlibra® auf niedrigem Niveau stabilisierten ABR. • Hemlibra® weist per se weitere vorteilhafte Eigenschaften auf (fehlendes Risiko zur Entwicklung von FVIII Hemmkörpern, lange Halbwertszeit zur Verhinderung von Talspiegeln, subkutan zu applizierende Darreichungsform). • Gleichzeitig weist Hemlibra® ein gutes Verträglichkeitsprofil auf. • Das Präferenzverhalten der Patienten zeigt deutlich, dass eine subkutane Therapie gegenüber einer intravenösen 	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor.</p> <p>Die Studie HAVEN 6 ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit leichter (Faktor-VIII-Restaktivität $> 5\%$ und $< 40\%$) oder mittelschwerer (Faktor-VIII-Restaktivität $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) hereditärer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Prophylaxe angezeigt ist. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt bereits vor Einschluss in die Studie eine Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Die geplante Behandlungsdauer betrug mindestens 52 Wochen. Primärer Endpunkt</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darreichungsform bevorzugt wird, da sich die Patienten im Alltag weniger eingeschränkt fühlen.</p> <p>Durch die genannten Vorteile leitet Roche für alle mit Hemlibra® behandelten Patienten im Anwendungsgebiet einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Die Ergebnissicherheit wird von Roche der Kategorie „Anhaltspunkt“ zugeordnet.</p> <p>Bewertung Zusatznutzen „nicht belegt“ durch das IQWiG</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Hemlibra® im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (Faktor-VIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp liegen laut IQWiG keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für das IQWiG daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist für das IQWiG damit nicht belegt.</p> <p>Position Novo Nordisk</p> <p>Die Hämophilie gehört zu den seltenen Erkrankungen (Rare Diseases bzw. Orphan Diseases). Zulassungsbehörden benötigen weltweit für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit zur Zulassung keine direkt vergleichenden Studien.</p>	<p>der Studie waren die behandelten Blutungen, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate.</p> <p>Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine Daten einer Routineprophylaxe mit Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten vorlägen und somit kein direkter oder indirekter Vergleich möglich sei, wobei eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht durchgeführt wurde.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie HAVEN 6 für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA verlangt aber zur Beurteilung eines Zusatznutzens direktvergleichende Studien, in der Regel mit patientenrelevanten Endpunkten. Erfahrungen der Patientenvertretung werden bei der Beurteilung des Zusatznutzen vom G-BA dagegen nicht berücksichtigt. So wurde in der mündlichen Anhörung für Hemlibra® 2019 von der Patientenvertretung festgestellt:</p> <p>„Wir sehen eine enorme Steigerung der Lebensqualität allein darin, dass sich die Applikationsform enorm ändert, von intravenös auf subkutan, ebenso die Therapiebelastung an sich. Zudem ist die psychosoziale Situation in der Familie dann deutlich verbessert. Das hebt die Lebensqualität beim Patienten enorm.“</p> <p>Die damalige vorteilhafte Beurteilung der Patientenvertretung für Hemlibra® gegenüber der Vergleichstherapie findet sich auch in den von Roche in HAVEN 6 vorgelegten Daten und auch zur Patientenpräferenz wieder.</p> <p>Novo Nordisk stimmt der Beanspruchung von Roche auf einen Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen für Hemlibra® zu.</p> <p>Novo Nordisk ist der Ansicht, dass der G-BA in Zukunft im Bereich der Hämophilie in der Zusatznutzenbewertung die Perspektive der Patienten berücksichtigen (z.B. Patientenpräferenzstudien) und das formale RCT-Kriterium in der Nutzenbewertung den Anforderungen der internationalen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) anpassen sollte.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung: Extra Anlage - Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren</p> <p>Neben der Nutzenbewertung des IQWiG lässt sich der Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra®) vom 01.06.2023 auch ein Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln entnehmen, die aufgrund der Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab (Hemlibra®) für das hier bewertete Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Novo Nordisk bittet um Klarstellung,</p> <ul style="list-style-type: none">• was die genauen Voraussetzungen dafür sind, damit Wirkstoffe als mögliche Kombinationspartner benannt werden, da die hier aufgezählten Kombinationstherapien mit <ul style="list-style-type: none">• Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma),• Turoctocog alfa pegol (Esperoct),• Lonoctocog alfa (Afstyla),• Rurioctocog alfa pegol (Adynovi),• Damoctocog alfa pegol (Jivi),• Turoctocog alfa (Novo Eight),• Efmoroctocog alfa (Elocta) <p>nicht Teil der Fachinformation von Emicizumab (Hemlibra®) unter Abschnitt 4.1 sind und bittet um Transparenz und Nachvollziehbarkeit bezüglich der Benennung der Kombinationspartner</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• ob die hier benannten Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit Emicizumab (Hemlibra®) eingesetzt werden können, auch Teil der vom G-BA entwickelten Wirkstoffliste von Kombinationswirkstoffen sein wird. <p>NovoNordisk weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass eine Kombinationsbenennung, die darauf basiert, dass in der Fachinformation eine Kombinationstherapie lediglich nicht ausgeschlossen ist („Verbotsmodell“) als gesetzeswidrig zu qualifizieren sein dürfte. Stattdessen ist davon auszugehen, dass eine Kombinationsbenennung nur zulässig ist, wenn für das zu bewertende Arzneimittel eine Kombinationstherapie positiv erlaubt ist („Erlaubnismodell“). Der Kombinationsabschlag dürfte folglich nur für Arzneimittel anfallen, für die die konkrete Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen ist.</p> <p>Dass das „Erlaubnismodell“ hier Anwendung finden soll, lässt sich aus der Formulierung von §35a Abs.3 Satz 4 SGB V ableiten, in dem es heißt, dass „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.“ Das maßgebliche Tatbestandsmerkmal ist also ein „Können“ der Kombinationstherapie „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ in dem jeweils zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dies spricht nicht für das „Verbotsmodell“, sondern eher für das „Erlaubnismodell“. Hinzu kommt, dass der Gesetzgeber nicht „lediglich“ auf die Fachinformation abstellt, sondern ausdrücklich auf die arzneimittelrechtliche Zulassung selbst. Dies untermauert ebenfalls, dass es hier um die Erlaubniswirkung geht.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleichzeitig kritisiert Novo Nordisk, dass mit der aufgeführte Kombinationstherapie, wie der G-BA selbst in seinem Entwurf angibt, keine Aussage verbunden ist, inwieweit diese dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p> <p>Stattdessen werden Wirkstoffe als angebliche Kombination ausgewiesen, die lediglich in der Umstellungsphase (in den ersten 7 Tagen der Therapie mit Hemlibra®) weitergeführt werden „können“. Das bedeutet lediglich, dass bei einer Änderung der Therapie (Umstellung von FVIII-Produkt auf Hemlibra®) einige Patienten beide Produkte für maximal 7 Tage nehmen. Eine regelhafte gemeinsame Verabreichung beider Arzneimittel erfolgt hingegen nicht. Sie ist weder Bestandteil der GKV-Regelversorgung noch zugelassen. Da es sich nicht um eine Kombinationstherapie im klassischen Sinne handelt, sollte der Kombiabschlag keine Anwendung finden.</p> <p>Eine arzneimittelrechtliche Zulassung für eine regelhafte Kombinationstherapie mit den aufgeführten Kombinationspartner liegt für Hemlibra® nicht vor. Für die von Novo Nordisk betroffenen Kombinationspartner Esperoct® + NovoEight® gilt Gleiches: eine Kombination (weder mit Hemlibra® noch mit anderen Arzneimitteln) ist nicht in der Fachinformation unter 4.1 aufgeführt und den unter 5.1. dargestellten Zulassungsstudien liegen keine Kombinationsregime zugrunde. Auch unter Einbezug des CHMP-Berichts (EPAR) lässt sich keine arzneimittelrechtliche Zulassung der beiden Produkte für eine Kombinationstherapie ableiten.</p> <p>Hinzu kommt, dass bereits bei den Preisverhandlungen grundsätzlich immer sämtliche Kombipartner in allen zugelassenen Anwendungsgebieten berücksichtigt werden. Ein weiterer Abschlag wäre somit eine Doppelregulierung.</p>	

5.4 Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	21.Juni 2023
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda vertreibt in Deutschland und weltweit zahlreiche Produkte im Bereich der Hämophilie. Zum Portfolio gehören sowohl plasmatisch als auch rekombinant hergestellte Faktorprodukte, insbesondere auch das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol (Adynovi). Adynovi wurde in dem „Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können“ als möglicher Kombinationspartner von Emicizumab/Hemlibra benannt. Aus diesem Grund führen wir ein berechtigtes Interesse an einer Stellungnahme an.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von Takeda entspricht die Nennung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sowie der anderen Faktor VIII Produkte in der Liste der Kombinationspartner von Emicizumab nicht den gesetzlichen Vorgaben des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V.</p> <p>Dies folgt bereits daraus, dass die Zulassung aller Faktor VIII Produkte eine Kombination mit Emicizumab schlicht nicht vorsieht. Nach unserer Auffassung setzt die rechtmäßige Benennung eines Arzneimittels als Kombinationspartner nach § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V positiv die Zulässigkeit der Kombination in der Fachinformation der betroffenen Arzneimittel voraus. Dies folgt aus dem Wortlaut des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V: „<i>aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können</i>“. Der G-BA geht hier in seinem Entwurf offenbar davon aus, dass es ausreichend ist, dass die Kombination nicht ausdrücklich ausgeschlossen ist. Dieses Verständnis ist nach der von Takeda vertretenen Auffassung jedoch zu weit und nicht von der Ermächtigungsnorm des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V gedeckt.</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch medizinisch ist die Benennung als Kombinationspartner nicht angezeigt: Im Allgemeinen ist im Rahmen einer Prophylaxe-Therapie von Patienten mit Hämophilie A die Kombination von Emicizumab und Faktor VIII Produkten nicht angezeigt, da beide um dieselben Bindungspartner (Faktor IXa und Faktor X) konkurrieren.</p> <p>Aufgrund der höheren Bindungsaffinität von Faktor VIII im Vergleich zu Emicizumab, wird letzteres verdrängt, so dass es zu keinem additiven Effekt durch die gleichzeitige Gabe kommen kann.</p> <p>Ob und in welcher Form unter Prophylaxe mit Emicizumab eine episodische Kombination mit Faktor VIII zum Erzielen oder Aufrechterhaltung einer Immuntoleranz gegen Faktor VIII erforderlich ist, lässt sich gegenwärtig nicht beantworten.</p> <p>Die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Gabe kann sich höchstens zu Beginn einer Therapie mit Emicizumab ergeben, da die klinische Wirkung von Emicizumab erst verzögert einsetzt. Hierzu hält die Fachinformation von Hemlibra (Emicizumab)fest:</p> <p><i>„Die Faktor-VIII-Prophylaxe (FVIII-Prophylaxe) kann über die ersten 7 Tage der Behandlung mit Hemlibra fortgesetzt werden.“</i></p> <p>Bei der in der Fachinformation von Hemlibra angesprochenen Fortsetzung der Faktor VIII Gabe für maximal sieben Tage handelt es sich jedoch nicht um eine Kombination im Sinne des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V. Die gleichzeitige Gabe ist hier nicht das Ziel. Ziel ist vielmehr</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Übergang von der Faktor VIII Prophylaxe auf die Prophylaxe mit Emicizumab. Vorgeschlagene Änderung: Faktor VIII Produkte sind aus der Liste der Kombinationspartner zu streichen.	

5.5 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22.06.2023
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra[®]) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 01.06.2023 veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Anwendungsgebiet Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist Zulassungsinhaber des Wirkstoffs Efmoroctocog alfa (Elocta[®]), welches für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) in allen Altersstufen zugelassen ist. Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Emicizumab, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der Hämophilie A von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation durch den G-BA, sowie zu dem Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5 im Teil I der Nutzenbewertung, Tabelle 2	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung: „Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab Zweckmäßige Vergleichstherapie: Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe.“</p> <p>Anmerkung: Der G-BA setzt als zweckmäßige Vergleichstherapie in der betreffenden Indikation eine Routineprophylaxe mit sämtlichen plasmatischen und rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten fest.</p> <p>Für die prophylaktische Behandlung stehen in Deutschland verschiedene Arten von Faktor-VIII-Präparaten zur Verfügung. Nach dem allgemeinen medizinischen Kenntnisstand sind heutzutage alle diese verfügbaren Faktor-VIII-Präparate wirksam und sicher. Dennoch können sich die Präparate durch die Herstellung und die Halbwertszeit, also der Zeit, die der Körper benötigt, um den infundierten Faktor zur Hälfte abzubauen, unterscheiden. Faktorpräparate</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige Patientinnen und Patienten mit Hämophilie handelt.</p> <p>In der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z.B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z.B.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>können dabei aus humanem Plasma oder rekombinant hergestellt werden. Rekombinante Faktorpräparate wiederum sind mit Standard- und verlängerter Halbwertszeit (SHL- und EHL-Präparate) verfügbar. Der Vorteil von EHL-Präparaten ist, dass sie trotz weniger regelmäßiger Injektionen eine verlängerte Wirksamkeit bei niedrigen Blutungsraten sicherstellen.</p> <p>Im Rahmen zahlreicher Nutzenbewertungen wurde die Diskussion zur Auswahl der zVT im Anwendungsgebiet der Hämophilie A schon mehrfach und intensiv geführt. Klinische Experten zeichneten in den Diskussionen zu Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet ein sehr klares Verständnis, welche Therapien sie als zVT sehen. So hieß es bereits vor 7 Jahren in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Turoctocog alfa von klinischen Experten eindeutig, <i>„dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für ein rekombinantes Konzentrat nur ein rekombinantes Konzentrat sein kann.“</i> (2) In einer aktuelleren Diskussion im Verfahren zum Faktorpräparat Damoctocog alfa pegol im Jahre 2019, mit der zunehmenden Verfügbarkeit von EHL-Präparate und ihrem steigenden Stellenwert in Versorgung hieß es weiterhin: <i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist mit dem zunehmenden Aufkommen der halbwertszeitverlängerten Faktor-VIII-Produkte heutzutage eigentlich nicht mehr der</i></p>	<p>Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor-VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.</p> <p>Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Vor diesem Hintergrund werden als Routineprophylaxe eingesetzte plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es sind Erwachsene, Jugendliche und Kinder vom Anwendungsgebiet umfasst. Die Zulassung der Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate ist zu beachten.</p> <p>Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>rekombinante Faktor VIII allein, sondern der bereits halbwertszeitverlängerte Faktor VIII.“ (3)</i></p> <p>Die Diskussion, dass ausschließlich EHL-Präparate für eine Prophylaxe-Behandlung in der Hämophilie als zVT in Frage kommen, wurde im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren nicht nur im Anwendungsgebiet der Hämophilie A, sondern auch der Hämophilie B geführt. Hierbei ist insbesondere das Verfahren zu Nonacog beta pegol von 2018 hervorzuheben, in der die klinischen Experten der Gleichstellung von plasmatischen sowie SHL- mit EHL-Faktorpräparaten durch die zVT-Festlegung des G-BA widersprochen haben.</p> <p>In einer gemeinsamen Stellungnahme zu diesem Verfahren schrieben die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):</p> <p><i>„Die Wahl von herkömmlichen plasmatischen oder rekombinanten FIX-Produkten als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist nicht mehr angemessen. Geeignet ist der Vergleich mit den halbwertszeitverlängerten FIX-Produkten, die kürzlich auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden.“ (4)</i></p>	<p>Bei dem Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 24. August 2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Valoctocogen Roxaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit stellen die beiden Fachgesellschaften bereits im Jahr 2018 klar, dass auch in der Hämophilie B ausschließlich EHL-Faktorpräparate als Behandlungsstandard und damit als zVT anzusehen sind.</p> <p>Diese Position wurde im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Albutrepenonacog alfa im Jahr 2022 erneut seitens der klinischen Experten bekräftigt:</p> <p><i>„90 Prozent der bei uns tätigen Mitglieder im Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen wenden definitiv EHL als Firstlinemedikation in der Hämophilie B an.“ (5)</i></p> <p><i>„In der Praxis sind die EHL die führenden Präparate mit 90 Prozent bei den in der Prophylaxe behandelten Patienten. Es ist das Präparat, mit dem die Vorgaben der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer von Talspiegeln über 3 bis 5 Prozent erreicht werden. Dies wird nicht mit den Standardhalbwertzeitpräparaten in den Standarddosierungen erreicht.“ (5)</i></p> <p>In der deutschen Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten wird empfohlen, dass die bei Therapie avisierten Talspiegel in der Hämophilie A und B, also die kurz vor Gabe der nächsten Dosis noch messbare Aktivität im Plasma, für über 3 bis 5% des</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Normalwerts liegen sollen (6). Dies kann in der Hämophilie als Therapieempfehlung hinsichtlich der EHL-Präparaten interpretiert werden, da eine prophylaktische Behandlung bei Einhaltung dieser Talspiegel unter Therapie mit plasmatischen bzw. rekombinanten SHL-Faktorpräparaten nur durch häufige Injektionen sowie einer entsprechend hohen Therapiebelastung, möglich - und im Alltag der Patienten schwer umsetzbar - ist.</p> <p>Aus Sicht von Sobi sollte die zu bestimmende zVT in dem betreffenden Anwendungsgebiet die Therapie der ersten Wahl sein, die der aktuellen Versorgungspraxis Rechnung trägt und leitlinienkonform ist. Dementsprechend sind in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich EHL-FVIII-Präparate als zVT zu benennen.</p>	
Seite 2 bis 3 des Beschlussentwurfs zur Benennung von Arzneimitteln in einer Kombinationst	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Im Beschlussentwurf benennt der G-BA die aus seiner Sicht relevanten neuen Wirkstoffe, welche für eine Kombinationstherapie mit Emicizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen wie folgt:</p> <p>"Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>herapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</p>	<p>einer Kombinationstherapie mit Emicizumab zur Behandlung einer Routineprophylaxe von Blutungsereignissen, bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp, eingesetzt werden können:</p> <p>Patienten mit moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta)"</p> <p>Der G-BA begründet und kommentiert seine Auswahl der Therapien dabei wie folgt:</p> <p>"Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit."</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>"Der G-BA hat die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft. Die Prüfung erfolgte unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel VerFO des G-BA."</p> <p>Anmerkung:</p> <p>1.</p> <p>Aus Sicht von Sobi liegen die Voraussetzungen für die Benennung von Kombinationspartnern gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nicht vor, weshalb alle vom G-BA genannten Wirkstoffe aus dem Beschlussentwurf zu streichen und keine Kombinationspartner zu benennen sind. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V sowie § 130e SGB V sind vom G-BA nur Wirkstoffe für eine Kombinationstherapie zu benennen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>können, was im vorliegenden Anwendungsgebiet für keinen der vom G-BA benannten Wirkstoffe der Fall ist.</p> <p>Danach unterliegen Arzneimittel, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, dem Kombinationsabschlag. Eine „Kombinationstherapie“ ist nach ihrem Wortsinn eine Therapie, bei der mehrere Arzneimittel im Rahmen einer Therapie (kombiniert) eingesetzt werden. Kennzeichnend für eine Kombination ist, dass die Reihenfolge, in der Arzneimittel eingesetzt werden können, grundsätzlich unberücksichtigt bleibt.¹¹ Da der Gesetzgeber in §§ 35a Abs. 3 S. 4, 130e SGB V ausdrücklich „Kombinationstherapien“ geregelt hat, liegt es nahe, dass vom Wortlaut der Regelung ausschließlich Arzneimittel umfasst werden, die gemäß arzneimittelrechtlicher Zulassung ausdrücklich in einer Kombination eingesetzt werden. Maßgebend ist damit, dass das Arzneimittel gem. der in Ziffer 4.1 der Fachinformation zugelassenen</p>	

¹¹ Kommt es auf eine bestimmte Reihenfolge an, in der eine Zusammenstellung von Objekten erfolgt, liegt eine Permutation vor. Vgl. hierzu grundlegend: [https://de.wikipedia.org/wiki/Kombination_\(Kombinatorik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Kombination_(Kombinatorik))

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiete ausdrücklich „in Kombination“ mit einem anderen Arzneimittel eingesetzt wird.</p> <p>Diese Auslegung lässt sich auch rechtssystematisch gemäß des in § 35 a Abs. 1d SGB V beschriebenen Verfahrens herleiten, wonach ein beträchtlicher Zusatznutzen einer Kombinationstherapie festgestellt werden kann. Hierfür gehen G-BA und Bundesregierung übereinstimmend davon aus, dass der Bewertungsgegenstand bei der Benennung der Kombinationstherapie mit dem der Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V gleich sein muss. Demnach sollen bei den Verfahren die gleichen Kombinationstherapien bewertet werden. Da nach bisheriger Praxis des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung jedoch nur In-Label-Kombinationen eines zu bewertenden Arzneimittels bewertet werden, die explizit in Ziffer 4.1 der Fachinformation genannt werden, gilt dieses Vorgehen auch für die Benennung von Kombinationstherapien.</p> <p>§ 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V setzt weiter voraus, dass die Wirkstoffe <i>aufgrund</i> der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombination eingesetzt werden. Die Zulassung des bewerteten Arzneimittels muss damit die Kombination der</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffe begründen bzw. selbst veranlassen.¹² Kombinationen, die allein aufgrund der ärztlichen Praxis oder aufgrund von Leitlinien angewendet werden, sind damit vom Kombinationsabschlag nicht umfasst. Denn es fehlt in diesen Fällen an dem Erfordernis, dass der gemeinsame Einsatz gerade aufgrund der Fachinformation erfolgt.</p> <p>2.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA in den am 1. Juni publizierten Beschlussentwürfen zur Benennung der Kombinationen erkennt, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung für die Anwendung der Kombination kausal sein muss. Der G-BA benennt hingegen systematisch Wirkstoffe, welche im bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sind und für die gemäß Fachinformation keine Kontraindikation besteht. Anders formuliert erscheint es dem G-BA für die Benennung als Kombinationstherapie ausreichend, dass ein Wirkstoff für das Anwendungsgebiet zugelassen ist und eine gemeinsame Anwendung mit dem bewerteten Wirkstoff nicht explizit kontraindiziert ist. Diese Herangehensweise des G-BA findet sich nicht nur in der Stellungnahme zugrunde liegenden Nutzenbewertung zu Emicizumab, sondern auch bei der</p>	

¹² Zur Bedeutung des Wortes „aufgrund“ siehe Duden online: <https://www.duden.de/rechtschreibung/aufgrund> **Praeposition**

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung zu Finerenon, zugelassen zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen sowie bei Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (7, 8)., zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Diese Herangehensweise verkehrt die gesetzlichen Vorgaben in ihr Gegenteil, wonach die Kombination aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt wird. Der konkrete Einsatz muss also seine Grundlage gerade in der Zulassung finden und nicht lediglich – negativ – ausgeschlossen sein.</p> <p>3.</p> <p>Der G-BA führt in seiner Beschlussfassung aus, dass die Benennung von Kombinationen weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum einschränkt noch Aussagen zu der Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit treffen würde. Diese Ausführungen sind systematisch nicht nachvollziehbar:</p> <p>Der Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V wird Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V. In den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 1</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SGB V trifft der G-BA Regelungen über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Die Richtlinien sind in der vertragsärztlichen Versorgung bindend. Die Richtlinien des G-BA konkretisieren das allgemeine Gebot der Wirtschaftlichkeit gem. § 12 Abs. 1 SGB V. Dieses Wirtschaftlichkeitsgebot gilt uneingeschränkt für alle Leistungsbereiche des SGB V. Das Wirtschaftlichkeitsgebot konkretisiert das gesamte Leistungs- und Verwaltungshandeln der Krankenversicherung und die Leistungsansprüche des einzelnen Versicherten. Gem. § 12 Abs. 1 SGB V sind sämtliche Leistungen, die die Kassen zu erbringen haben, unter eine Anforderungstrias gestellt: Sie müssen ausreichend, zweckmäßig und schließlich auch wirtschaftlich sein, wobei das Maß des Notwendigen nicht überschritten werden darf. Im Rahmen der Benennung von Kombinationstherapien ist das in § 12 Abs. 1 SGB V verankerte Wirtschaftlichkeitsgebot und das damit verbundene Gebot der Zweckmäßigkeit zu berücksichtigen. Das Vorgehen des G-BA, wonach er bei der Benennung der Kombinationstherapien die Wirtschaftlichkeit und Zweckmäßigkeit der Versorgung ausblenden könne, ist mit grundsätzlichen sozialrechtlichen Prinzipien nicht zu vereinbaren.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Eine Kombinationstherapie ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass die kombinierten Arzneimittel eingesetzt werden, um ein (gemeinsames) therapeutisches Ziel zu erreichen. Bei der Anwendung von Emicizumab einerseits und Efmoroctocog alfa andererseits können sich die therapeutischen Ziele aber unterscheiden, da die zugelassenen Anwendungsgebiete von Emicizumab und Efmoroctocog alfa gem. Ziffer 4.1 der jeweiligen Fachinformation nicht deckungsgleich sind. Während Emicizumab ausschließlich für die Prophylaxe bei Patienten mit Hämophile A zugelassen ist, kann Efmoroctocog alfa aufgrund der Zulassung sowohl im Rahmen der Prophylaxe als auch in der Bedarfstherapie angewendet werden. Eine Anwendung von Efmoroctocog alfa im Rahmen der Bedarfstherapie verfolgt ein eigenständiges therapeutisches Ziel und entspricht nicht der Zulassung von Emicizumab. Die Voraussetzungen für eine Kombinationsbenennung sind damit nicht erfüllt.</p> <p>5. Es ist weiterhin nicht nachvollziehbar, warum der G-BA zu seinem Beschlussentwurf keine tragenden Gründe</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>veröffentlicht, die seine Herangehensweise und Systematik zur Benennung der Kombinationstherapien darlegen und nachvollziehbar machen. Im Beschlussentwurf wird lediglich darauf verwiesen, dass die Benennung gemäß gesetzlicher Vorgaben und auf Basis der Zulassung sowie der Fachinformationen erfolgte. Wie bereits ausgeführt sieht Sobi die gesetzlichen Anforderungen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit dem Vorgehen des G-BA als verletzt an, zumal der G-BA sein Vorgehen bei der Benennung der Kombinationen nicht begründet. Dieses intransparente Vorgehen des G-BA widerspricht dem Grundprinzip der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, welche eine möglichst transparente und nachvollziehbare Nutzenbewertung zum Ziel hat.</p> <p>Wie bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung üblich, stellen auch für die frühe Nutzenbewertung klinische Studien die Grundlage für die Bewertung dar. So werden nur solche Therapien von der EMA zugelassen und im Rahmen der Nutzenbewertung vom G-BA bewertet, für die klinische Studien vorgelegt werden können. Klinische Studien für die Kombination von Emicizumab mit Faktor VIII-Produkten liegen nicht vor und sind nach Kenntnisstand von Sobi auch nicht geplant. Das klinische Entwicklungsprogramm für Blutgerinnungsfaktor-Präparate ist eindeutig und</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausschließlich für eine Anwendung als Monotherapie ausgelegt. Im Einklang mit den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch der frühen Nutzenbewertung können keine Wirkstoffe für eine Kombinationstherapie benannt werden, für deren Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen einer Kombinationstherapie nicht mindestens klinische Studien vorliegen. Dies ist bei keinem der vom G-BA benannten rekombinanten Faktor VIII-Produkte der Fall.</p> <p>6.</p> <p>Ergänzend weist Sobi darauf hin, dass die für den deutschen Versorgungskontext maßgebenden Leitlinien zur Behandlung der Hämophilie Kombinationstherapien von Faktor VIII-Produkten und Emicizumab bei der Prophylaxe von Hämophilie A-Patienten nicht empfehlen (9). Auch aus Sicht der relevanten Fachgesellschaften ist eine solche Kombination im zugelassenen Anwendungsgebiet von Emicizumab nicht zweckmäßig.</p> <p>Es ist somit nicht nachvollziehbar, welche Rationale und Systematik der G-BA heranzieht, um Kombinationstherapien für Emicizumab zu bestimmen. Der Verweis auf die Fachinformationen sowie arzneimittelrechtliche Zulassungen für seine Entscheidung ist fehlleitend, da sich aus diesen kein</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweis auf eine Kombinationstherapie ableiten lässt. Das Fehlen jeglicher klinischen Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Kombinationstherapie aus Emicizumab und Blutgerinnungsfaktor-Produkten für die Prophylaxe-Behandlung wird bei der Entscheidung des G-BA nicht ausreichend berücksichtigt. Blutgerinnungsfaktor-Produkte sind in der Prophylaxe ausschließlich für die Monotherapie entwickelt und daher aus Sicht von Sobi als Kombinationspartner für Emicizumab im hier relevanten Anwendungsgebiet zu benennen.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Im bewerteten Anwendungsgebiet ist eine Benennung von Wirkstoffen, die für eine Kombinationstherapie eingesetzt werden können, strikt abzulehnen. Die vom G-BA gezeigte Vorgehensweise bei der Bestimmung der Wirkstoffe, die als Kombinationstherapie eingesetzt werden können, erfüllt nicht die Anforderungen aus § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V, da die benannten Therapien keine arzneimittelrechtliche Zulassung besitzen, aufgrund derer sie als Kombination eingesetzt werden können. Entgegen der Auffassung des G-BA bieten die arzneimittelrechtlichen Zulassungen und die jeweiligen Fachinformationen keinen Hinweis darauf, dass Emicizumab</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und die vom G-BA benannten Wirkstoffe in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Es liegt keine klinische Studie sowie medizinische Evidenz für eine Anwendung von Emicizumab als Kombinationstherapie mit Faktor VIII-Produkten vor. Blutgerinnungsfaktor-Produkte sind ausschließlich für die Monotherapie entwickelt.</p> <p>Eine Aufnahme der rekombinanten Blutgerinnungsfaktorprodukte in den Beschluss bedeutet für Sobi eine klare Überschreitung des G-BA in seiner Funktion als Normgeber und geht deutlich über den gesetzlichen Wortlaut des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes und den hierbei vom Gesetzgeber intendierten Sinn und Zweck hinaus. Das vom G-BA gezeigte Vorgehen ist nicht mit dem Grundprinzip der frühen Nutzenbewertung vereinbar und Sobi fordert den G-BA nachdrücklich dazu auf, alle genannten rFVIII-Produkte aus dem Beschlussentwurf zu streichen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Emicizumab (Hämophilie A). 2023.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Turoctocog alfa. 2014.
3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V - Wirkstoff: Damoctocog alfa pegol. 2019.
4. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 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 - Nonacog beta pegol. 2018.
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Albutrepenonacog alfa (D-734). 2022.
6. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. 2020.
7. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 2023.
8. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Finerenon. 2023.
9. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica*. 2020;105(8):2038-43.

5.6 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	21. Juni 2023
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®) Emicizumab - 2023-03-01-D-912 <i>„moderate Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp“</i>
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>keine</i>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 33-37; S. 36, Z. 1-5; S. 37, Z. 17-21	<p>Bewertung des IQWiG:</p> <p>Seite 35-36: „Es wird aus den oben genannten Gründen insgesamt davon ausgegangen, dass die vom pU ausgewiesene Spanne eine Unterschätzung darstellt. Wird – abweichend vom Vorgehen des pU – in Schritt 4 unter der Annahme der Gleichverteilung der Patienten und ggf. Patientinnen mit Routineprophylaxe bei Einzel- und Sammelmeldungen ausschließlich der Anteilswert 43,3 % veranschlagt, so ergibt dies in Schritt 4 eine Anzahl von 251 bis 274 Patienten sowie in Schritt 5 für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 221 bis 241 Patienten (eigene Berechnungen). Dabei ist zu beachten, dass diese Schätzung – wegen des möglichen Einschlusses eines Anteils an Patienten ohne schweren Blutungsphänotyp sowie eines möglichen Ausschlusses eines Anteils an Patientinnen und ggf. Patientinnen mit Prophylaxebehandlung (siehe oben) – mit Unsicherheit behaftet ist.“</p> <p>Seite 37: „Die Angabe ist insgesamt unterschätzt. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind :</p> <ul style="list-style-type: none"> - die implizite Annahme des pU, dass unter den erfassten Sammelmeldungen keine Patientin bzw. kein Patient eine Prophylaxe erhalten hat und 	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben und das grundlegende Vorgehen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophileregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Diese Unsicherheiten ergeben sich durch einen möglichen Einschluss von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne schweren Blutungsphänotyp, die eine Routineprophylaxe erhalten haben, jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten entweder aufgrund eines unvollständigen Datensatzes oder aufgrund der nicht begründeten Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass unter den erfassten Sammelmeldungen keine Patientin bzw. kein Patient eine Prophylaxe erhalten hat, als Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxebehandlung gezählt wurden. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Spanne unterschätzt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- die fehlende Berücksichtigung der oberen Grenze des Anteilswerts zur Prophylaxebehandlung für einen Teil der Patientengruppe.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte stellt eine Anzahl von 221 bis 241 Patienten (eigene Berechnungen) in der GKV-Zielpopulation eine geeignetere Schätzung dar.“</p> <p>Anmerkung</p> <p>Die eigene Berechnung der IQWiG zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist zwar genauer als die vom pU im Dossier vorgestellte Einschätzung, sie bleibt aber nach eigenem Eingeständnis trotzdem mit Unsicherheit behaftet. Pfizer ist vom daher der Meinung, dass sich dieser Unsicherheit in der zusammenfassend Tabelle 1 widerspiegeln sollte. Die Schätzung der Patientenzahl soll auch als "plausibel" und nicht als "geeignet" bezeichnet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Seite 37: Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte stellt eine Anzahl von 221 bis 241 Patienten (eigene Berechnungen) in der GKV-Zielpopulation eine – trotz bestehender Unsicherheiten – plausible Schätzung dar.“</p>	<p>Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers sind für Patientinnen und Patienten der Altersgruppe ≥ 18 Jahre rechnerisch sowohl die untere Grenze des Anteilswerts (14,2 %) als auch die obere Grenze (43,3 %) zu berücksichtigen. Aus der dahingehend angepassten, durch das IQWiG vorgenommenen, eigenen Berechnung resultiert eine Anzahl von ca. 220 bis 240 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation, welche jedoch weiterhin mit den bereits beschriebenen Unsicherheiten behaftet ist.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.14 mitte	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Angaben zum Körpergewicht gewinnt der pU aus dem Mikro zensus 2017 des Statistischen Bundesamtes [18]. Der pU berechnet ein durchschnittliches Körpergewicht für die männliche Bevölkerung pro Altersgruppe (unter 6 Jahre: 15,1 kg, 6 bis unter 12 Jahre: 32,7 kg, 12 bis unter 18 Jahre: 61,8 kg und Erwachsene: 84,5 kg). Derselben Quelle ist jedoch ein durchschnittliches Körpergewicht von 85,0 kg für männliche Erwachsene zu entnehmen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Könnte bitte erklärt werden, warum nur der Mikrozensus von 2017 von DESTATIS angewandt wurde, wenn bereits ein Mikrozensus 2021 mit 85.8 Kg verfügbar ist? Könnte von der Fachgesellschaft oder medizinischen Experten bitte erörtert werden, ob moderate Hämophilie-Patienten mit schweren Blutungsphänotyp im Mittel schwerer oder leichter als die männliche Normalbevölkerung wäre?</p> <p>Weight Status Males With Hemophilia Registry Report 2014-2017 CDC</p> <p>Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht - Statistisches Bundesamt (destatis.de)</p> <p>High prevalence of overweight/obesity in adult persons with hemophilia in Utah and a review of the literature - PMC (nih.gov)</p>	Siehe Ausführungen zu Patientenzahlen beginnend auf Seite 68.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia – a cross-sectional study in Europe - Holme - 2016 - Haemophilia - Wiley Online Library	
II 22	<p>Anmerkung: <i>II 2.7 Versorgungsanteile 26.05.2023 Dem pU zufolge ist eine Einschränkung der Patientenpopulation nicht zu erwarten. Er macht keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da eine Reihe von Faktor VIII Präparaten zur Verfügung ist sollte diese Aussage zu Versorgungsanteilen berichtigt werden. Zudem gibt es failure raten, Abbruch aufgrund bestimmter unerwünschter Ereignisse und Kontraindikationen in der Fachinformation. Ebenso führen Patientenpräferenzen für das ein oder andere Produkt dazu, dass nicht alle moderaten Hämophiliepatienten mit schwerem Blutungsphänotyp auf emicizumab wechseln würden. Sollte durch Aussagen von Fachgesellschaften geprüft werden.</p>	Siehe Ausführungen zu Patientenzahlen beginnend auf Seite 68.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1 Kombi- AZM	<p>Anmerkung: <i>„Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</i></p> <p><i>Patienten mit moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen Simoctocog alfa (Nuwix, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta)“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bitte die Fachgesellschaft fragen, ob diese Arzneimittel wirklich kontinuierlich in Kombination mit emicizumab eingesetzt werden. Gerade bei moderaten Hämophilie-Patienten ist es realistisch, dass die Patienten auf emicizumab Prophylaxe keine FVIII Präparate selbst bei Blutungsereignissen mehr brauchen. Und selbst wenn ein</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einzelnen FVIII Präparat mal bei einer Blutung angewendet werden muss zur Sicherheit, oder bei einer Operation, kann dieser FVIII Gebrauch nicht als vollständiger Einsatz in Kombination aufgefasst werden, weil die Darreichung des FVIII Produkts nur zeitlich sehr begrenzt erfolgt und nicht dauerhaft wie die emicizumab Prophylaxe. Die ANzahl von tatsächlich mit FVIII behandelten Blutungen lag bei durchschnittlich unter <1.0. Deswegen kann man hier nicht von einer dauerhaften Kombination zweier Arzneimitteln sprechen. Study Record Beta ClinicalTrials.gov</p>	

Literaturverzeichnis

[Weight Status | Males With Hemophilia Registry Report 2014-2017 | CDC](#)

[Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht - Statistisches Bundesamt \(destatis.de\)](#)

[High prevalence of overweight/obesity in adult persons with hemophilia in Utah and a review of the literature - PMC \(nih.gov\)](#)

[Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia – a cross-sectional study in Europe - Holme - 2016 - Haemophilia - Wiley Online Library](#)

[Study Record | Beta ClinicalTrials.gov](#)

5.7 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	08.06.2023
Stellungnahme zu	Emicizumab / Hemlibra
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Zusammen mit der Nutzenbewertung wurde erstmalig auch ein Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Wirkstoff eingesetzt werden können, veröffentlicht.</p> <p>Für das zu bewertenden Anwendungsgebiet „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp“ wurden folgende Wirkstoffe benannt: Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight), Efmoroctocog alfa (Elocta).</p> <p>Der G-BA gibt an, er habe die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab für das zu</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft. Die Prüfung sei unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel VerfO des G-BA erfolgt.</p> <p>Die Veröffentlichung enthält zudem folgenden Hinweis: <i>„Der Entwurf zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden können, kann den Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgehen und noch diese voraussetzen. Eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung bleibt daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten.“</i></p> <p>Auch unter Berücksichtigung des vorgenannten Hinweises bleibt zu kritisieren, dass die Veröffentlichung jegliche Begründung vermissen lässt, auf welcher Basis und unter Berücksichtigung welcher Informationen aus der Fachinformation des zu bewertenden Wirkstoffs der G-BA zu diesem Ergebnis gekommen ist. Die Erwägungsründe des G-BA müssen also erahnt werden. Ein Stellungnahmeverfahren setzt voraus, dass sich die Stellungnehmenden kritisch mit den maßgeblichen Argumenten des G-BA für die Nennung von Emicizumab als neuer Wirkstoff, der in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoff eingesetzt werden können, auseinandersetzen können. Macht der G-BA die hierfür aus seiner Sicht maßgeblichen Gründe nicht publik, läuft ein Stellungnahmeverfahren in weiten Teil leer.</p> <p>Der G-BA sollte daher die für ihn zum Bewertungszeitpunkt maßgebliche Begründung offenlegen, auch wenn er nach eigener Auskunft den Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgreifen will, noch diese voraussetzen kann und eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten bleibe.</p> <p>In der aktuell bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels¹³ heißt es bezogen auf die Gesamtindikation in Kapitel 4.1:</p> <p>„Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel):</p> <ul style="list-style-type: none">• mit Faktor-VIII-Hemmkörpern• ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit:<ul style="list-style-type: none">○ schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)	

¹³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff 08.06.2023)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">○ mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp. <p>Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“</p> <p>Im vorliegenden Verfahren geht es um das Anwendungsgebiet <i>„Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittel-schwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp“</i> .</p> <p>In der hierfür maßgeblichen Passage im Kapitel 4.1 der Fachinformation ist von einem Einsatz in Kombination mit einem anderen Arzneimittel weder grundsätzlich noch im Speziellen bezogen auf die vom G-BA benannten Wirkstoffe die Rede.</p> <p>Da der G-BA - wie ausgeführt - die maßgeblichen Gründe für seine Entscheidung nicht publiziert hat, muss daher offenbleiben, worauf er sich stützt. Das für die Definition des Anwendungsgebiets maßgebliche Kapitel 4.1 der Fachinformation liefert hierfür jedenfalls keine ersichtliche Grundlage.</p> <p>Die Fachinformation enthält zudem im Kapitel 4.2 folgenden Satz: <i>„Die Faktor-VIII-Prophylaxe (FVIII-Prophylaxe) kann über die ersten 7 Tage der Behandlung mit Hemlibra fortgesetzt werden.“</i> Was dieser Satz für einen</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombinationseinsatz mit den vom G-BA benannten Faktor VIII-Präparate bedeutet, sollte vertiefend geprüft werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra®) ist das dritte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses Arzneimittels für die Hämophilie A. Die Zulassung bestand bisher nur für Patienten mit Hämophilie A und einem inhibierenden Antikörper gegen den Faktor VIII sowie für Patienten mit schwerer Hämophilie (FVIII <1%). Emicizumab wurde jetzt auch zugelassen zur Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und schwerem Blutungstyp. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate festgelegt, die als Routineprophylaxe eingesetzt werden. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge vom pharmazeutischen Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Emicizumab</i></p> <table border="1" data-bbox="165 1299 1133 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1299 288 1358"></th> <th data-bbox="288 1299 450 1358">ZVT</th> <th data-bbox="450 1299 817 1358">pU</th> <th data-bbox="817 1299 1133 1358">IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1358 288 1358"></td> <td data-bbox="288 1358 450 1358"></td> <td data-bbox="450 1358 817 1358"></td> <td data-bbox="817 1358 1133 1358"></td> </tr> </tbody> </table>		ZVT	pU	IQWiG					<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	ZVT	pU	IQWiG						

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	
Keine	FVIII-Präparate, plasmatisch oder rekombinant	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standard in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und schwerem Blutungstyp ist die Verwendung von Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten. In den letzten Jahren haben sich zunehmend die Halbwertszeit-verlängerten Präparate in der Versorgung durchgesetzt. Der Einsatz erfolgt entsprechend der Zulassung. 						

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Basis der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab in der Blutungsprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung und schwerem Blutungstyp ist HAVEN 6, eine offene, multizentrische Phase-III-Studie.• Die annualisierte Blutungsrate lag bei 2,3, die Rate blutungsfreier Patienten bei 33,3%.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war niedrig.• Emicizumab wird in der Blutungsprophylaxe regelhaft nicht in Kombination mit FVIII-Präparaten eingesetzt. <p>Emicizumab ist auch in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und schwerem Blutungstyp hoch wirksam und gut verträglich. Mangels vergleichender Daten vor allem gegenüber Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten ist die Quantifizierung eines Zusatznutzens nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Es werden die Schweregrade leicht, mittelschwer (moderat) und</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwer unterschieden. Nach der klassischen Einteilung werden die Schweregrade durch das Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels definiert [1].</p> <p>Für das Jahr 2020 wurden 4.518 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die absolute Zahl von Patienten mit mittelschwerer (moderater) Erkrankung lag bei 585, der relative Anteil betrug 13%. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie können einen unterschiedlichen Verlauf zeigen. Ein Teil neigt seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen wie bei schwerer Hämophilie A. Die Blutungen treten spontan oder nach geringem Trauma sowie im Sinne einer verzögerten Blutstillung nach operativen Eingriffen auf. 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.</p> <p>Im Deutschen Hämophilie-Register werden auch die Patienten mit Hemmkörper-Aktivität erfasst. Der Anteil bei den Kindern und Jugendlichen lag im Jahr 2016 bei 6,4%, davon 72% mit hohem Hemmkörpertiter. Bei den Erwachsenen lag der Anteil mit Hemmkörper-Aktivität bei 4,2%, der relative Anteil mit hohem Hemmkörpertiter bei 35% [2].</p>	
3. Stand des Wissens	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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].</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate sowie der bispezifische Antikörper Emicizumab und seit letztem Jahr für die schwere Hämophilie A auch die Gentherapie zur Verfügung.</p> <p>Bei den FVIII-Präparaten 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. In den letzten Jahren haben sich zunehmend die Halbwertszeit-verlängerten Präparate in der Versorgung durchgesetzt. Die deutlich längeren Applikationsintervalle von bis zu mehreren Wochen verbessern die Lebensqualität der Patienten.</p> <p>Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an aktivierten Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Emicizumab wird subkutan appliziert. Emicizumab wurde zuerst für die Prophylaxe und</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Therapie von Patienten mit Hämophilie A und Alloantikörpern entwickelt [5]. Danach erfolgte die Zulassung zur Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII <1%) ohne Hemmkörper [6]. Jetzt folgte eine weitere Zulassung für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (FVIII \geq1% und \leq5%) und schwerem Blutungstyp. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Emicizumab bei Patienten mit moderater Hämophilie A ohne Hemmkörper</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie / Quellen</th> <th>Patienten</th> <th>N¹</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>Annualisierte Blutungsrate</th> <th>keine Blutungen (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Negrier, 2023 [7] Dossier</td> <td>Mittelschwere Hämophilie</td> <td>51</td> <td>-</td> <td>Emicizumab 3,0mg/kg KG wöchentlich über 4 Wochen,</td> <td>2,3² (KI 1,57 – 3,20)</td> <td>33,3</td> </tr> </tbody> </table>		Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate	keine Blutungen (%)	Negrier, 2023 [7] Dossier	Mittelschwere Hämophilie	51	-	Emicizumab 3,0mg/kg KG wöchentlich über 4 Wochen,	2,3 ² (KI 1,57 – 3,20)	33,3		
Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate	keine Blutungen (%)											
Negrier, 2023 [7] Dossier	Mittelschwere Hämophilie	51	-	Emicizumab 3,0mg/kg KG wöchentlich über 4 Wochen,	2,3 ² (KI 1,57 – 3,20)	33,3											

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
				gefolgt von Erhaltungs- therapie			
<p>¹N – Anzahl Patienten, ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Emicizumab im Februar 2023 für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie für die EU zugelassen.</p>							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Emicizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>4. 1. 1. Therapiestandard</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate festgelegt. Das entspricht dem aktuellen Standard. Allerdings sind in den letzten Jahren mehrere Präparate mit längerer Halbwertszeit auch für Patienten mit Hämophilie A zugelassen worden. Zur Frage des Zusatznutzens neuer Hämophilie-Präparate in Bezug auf Wirksamkeit <u>und</u> auf höhere Lebensqualität durch längere Applikationsintervalle ist ein Vergleich mit einem oder mehreren der neuen, Halbwertszeitverlängerten Präparate erforderlich.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Patientinnen und Patienten mit Hämophilie handelt.</p> <p>In der Gesamtschau der aggregierten Evidenz sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z.B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z.B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor-VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.</p> <p>Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patienten mit vorhandenen Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Vor diesem Hintergrund werden als Routineprophylaxe eingesetzte plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es sind Erwachsene, Jugendliche und Kinder vom Anwendungsgebiet umfasst. Die Zulassung der Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate ist zu beachten.</p> <p>Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>Bei dem Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 24. August 2022). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Valoctocogen Roxaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>4. 1. 2. Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (Off-Label-Use)</p> <p>Die als Therapiestandard aufgeführten, rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FVIII-Präparate einschl. der Halbwertszeit-verlängerten Arzneimittel werden zulassungskonform eingesetzt.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßige Vergleichstherapie beginnend auf Seite 90.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers ist HAVEN 6, eine offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. In HAVEN 6 wurden Patienten mit milden (FVIII-Restaktivität > 5 % und < 40 %) oder mittelschweren (FVIII-Restaktivität ≥1 % und ≤ 5%) Hämophilie A</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ohne FVIII-Hemmkörper aufgenommen. Für das Dossier wurden Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ausgewertet. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	<p>Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor.</p> <p>Die Studie HAVEN 6 ist eine 1-armige Studie, in die Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit leichter (Faktor-VIII-Restaktivität > 5 % und < 40 %) oder mittelschwerer (Faktor-VIII-Restaktivität ≥ 1 % und ≤ 5 %) hereditärer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper eingeschlossen wurden, für die nach Einschätzung der Prüfarztin oder des Prüfarztes eine Prophylaxe angezeigt ist. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt bereits vor Einschluss in die Studie eine Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Die geplante Behandlungsdauer betrug mindestens 52 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie waren die behandelten Blutungen, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate.</p> <p>Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass im zu bewertenden Anwendungsgebiet keine Daten einer Routineprophylaxe mit Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten vorlägen und somit kein direkter oder indirekter Vergleich möglich sei, wobei eine</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht durchgeführt wurde. Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie HAVEN 6 für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.
	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 von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten.	Siehe Ausführungen zur Studie HAVEN-6 beginnend auf Seite 92.

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>Die annualisierte Blutungsrate lag bei 2,3. Ein Drittel der Patienten hatte keine Blutungen.</p>	Siehe Ausführungen zur Studie HAVEN-6 beginnend auf Seite 92.
	<p>4. 3. 3. Lebensqualität</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS erfasst. Hier zeigte sich eine gleichbleibende Lebensqualität im intraindividuellen Verlauf.</p> <p>Bei Messung der körperlichen Belastbarkeit wurde eine diskrete Zunahme der täglichen Schrittzahl über den Verlauf der Behandlung registriert.</p> <p>In einer Befragung der Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe bevorzugte eine Mehrheit die subkutane gegenüber der intravenösen Applikation.</p>	Siehe Ausführungen zur Studie HAVEN-6 beginnend auf Seite 92.

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 2 Patienten (3,9%) auf, sie führten nicht zum Therapieabbruch. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag bei 82,4%. Am häufigsten wurden Reaktionen an der Injektionsstelle (15,7%) und Kopfschmerzen (15,7%) dokumentiert. Es traten keine thrombotischen Komplikationen auf.</p>	Siehe Ausführungen zur Studie HAVEN-6 beginnend auf Seite 92.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht fokussiert auf die methodischen Aspekte der Studie. Eine Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen fehlt in dem Bericht.</p> <p>Der Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen, aber ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Emicizumab wird in der Routineprophylaxe nicht in dauerhafter Kombination mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FVIII-Präparaten eingesetzt. Die zusätzliche Gabe rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener FVIII-Präparate erfolgt nur anlassbezogen, z. B. im Rahmen eines operativen Eingriffs, einer schweren Blutung oder zur Behandlung einer chronischen Synovitis. Die Indikation ist hier nicht die Prophylaxe, sondern eine anlassbezogene Behandlung.</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Emicizumab hat sich in kurzer Zeit als Präparat für die Blutungsprophylaxe bei Hämophilie-A-Patienten mit inhibitorischen FVIII-Antikörpern und bei Patienten mit schwerer Hämophilie A in der klinischen Praxis etabliert. Dieser bispezifische Antikörper bindet an den aktivierten Faktor IX und an Faktor X und überbrückt damit die defiziente FVIII-Funktion bei Patienten mit Hämophilie A. Die einmal wöchentliche, einmal</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Hemlibra mit dem Wirkstoff Emicizumab in einem neuen Anwendungsgebiet: „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp bei allen Altersgruppen“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate im Prophylaxeregime bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweiwöchentliche oder einmal vierwöchentliche Gabe ist relativ komfortabel im Vergleich zur bisher erforderlichen intravenösen Therapie und Prophylaxe. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>Die annualisierte Blutungsrate liegt im Bereich von HAVEN 3, der Studie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Auch das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar. Aus der Studie ergeben sich diskrete Hinweise auf eine im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise positive Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Leider fehlen auch hier Daten aus randomisierten Studien oder aus indirekten Vergleichen mit hochwertigen Registerdaten als Basis einer Nutzenbewertung. Im deutschen Versorgungskontext ist der Vergleich mit Halbwertszeit-verlängerten, rekombinanten FVIII-Präparaten sinnvoll.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Als weitere Untersuchung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für die Teilpopulation mit mittelschwerer Hämophilie A der einarmigen Studie HAVEN 6 (BO41423) vor. Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit schwerem Blutungsphänotyp ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. [Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie \(bundesaerztekammer.de\)](https://www.bundesaerztekammer.de)
2. [DHR Jahresbericht 2020 \(pei.de\)](https://www.pei.de)
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. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1511769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511769)
6. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)
7. Negrier C, Mahlangu JN, LEhle M et al.: Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. Lancet Haematol 10:e168-e177, 2023. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00377-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00377-5)

5.9 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.6.2023
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2023 eine Nutzenbewertung zu Emicizumab (Hemlibra) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Emicizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patient:innen mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate (eingesetzt als Routineprophylaxe) fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte einarmige Studie wurde vom IQWiG nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Als Arzneimittel, die angeblich in einer Kombinationstherapie mit Emicizumab eingesetzt werden können, wurden vom G-BA im Entwurf Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma), Turoctocog alfa pegol (Esperoct), Lonoctocog alfa (Afstyla), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi), Damoctocog alfa pegol (Jivi), Turoctocog alfa (Novo Eight) und Efmoroctocog alfa (Elocta) benannt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Am 1. Juni 2023 hat der G-BA nun erstmalig im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weder transparent noch nachvollziehbar ist. In den Entwürfen wird lediglich mit einem Satz auf das Vorgehen eingegangen. Demnach heißt es lediglich, dass der G-BA „die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen [...] gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft“ habe. Weiter wird darauf verwiesen, dass die Prüfung „unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel VerFO des G-BA“ erfolgte. Hieraus wird somit weder ersichtlich,</p>	<p>Die Ausführungen zur Benennung von Kombinationen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Diesbezüglich wird auf den am 16. November 2023 gefassten Beschluss zur Änderung des Beschlusses vom 17. August 2023 Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, mit schwerem Blutungsphänotyp) sowie die entsprechenden Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>welche genauen Prüfkriterien der G-BA bei der Interpretation der jeweiligen Fachinformation angewandt hat, noch welche Arzneimittel überhaupt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich. Der G-BA sollte daher sein Vorgehen bereits bei der Veröffentlichung der Entwürfe für die Benennung transparent darlegen, damit es im Stellungnahmeverfahren entsprechend gewürdigt werden kann. Für das aktuelle Stellungnahmeverfahren kann nur auf die wenigen, allgemeinen Hinweise des G-BA Bezug genommen werden, die seine Praxis andeuten.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA in den Entwürfen vom 1. Juni 2023 erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als gesetzeswidrig einzustufen ist. Auf der Grundlage der bisherigen Entwurfs-Kombinationsbenennungen kann der Eindruck gewonnen werden, dass der G-BA eine Kombinationsbenennung bereits dann für zulässig erachtet, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: <i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“</i> Demnach muss eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Die sich andeutende Praxis des G-BA widerspricht damit der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei dem es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die begleitenden rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs gröbste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). So ist z.B. bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre eine Studie zum Zusatznutzen einer 7-fach-Kombination unter Verwendung von zwei Fixkombinationen eine Studie medizinisch unplausibel und damit nicht durchführbar. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die von G-BA benannten Kombinationen somit objektiv nicht gegeben.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidender ist jedoch, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Dem entspricht auch die Bewertungspraxis seit Anbeginn der AMNOG-Nutzenbewertung im Jahr 2011, wonach eine Kombinationstherapie für die AMNOG-Nutzenbewertung immer gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung positiv erlaubt sein muss. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Schließlich ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der kurzen Erläuterung in den veröffentlichten Entwürfen deutlich. Demnach sei mit der Benennung <i>„keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</i></p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch abwegigen und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So werden z.B. für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin folgende Arzneimittel als angebliche Kombinationstherapie bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre aufgeführt: Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) oder Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy). Dabei ist unklar, ob der G-BA damit neben einer 7-fachen Therapie auch die angebliche Möglichkeit einer Mehrfachkombination aus einer 10-fach-Therapie also z.B. aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid + Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid angedeutet. In jedem Fall</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>würden die getroffenen Feststellungen zur angeblich möglichen Therapie therapienaiver Kinder mit solchen Kombinationen eindeutig dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen. Medizinisch abwegig und zugleich im Widerspruch zur arzneimittelrechtlichen Zulassung stehen wäre eine Kombination Emicizumab mit Faktor VIII-Präparaten zur Routineprophylaxe bei moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, da eine Gabe von Faktor VIII-Präparaten dann im Rahmen einer Notfallbehandlung und nicht zur Routineprophylaxe erfolgen würde. Vergleichbare Einwände gelten auch für die anderen Benennungen vom 1. Juni 2023 wie z.B. von Dapagliflozin und Empagliflozin (beide aus der Wirkstoffklasse der SGLT 2-Hemmer) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % sowie Finerenon und Dapagliflozin zur Behandlung chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen unnötig die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse insgesamt in Frage.</p> <p>Abschließend ist somit darauf hinzuweisen, dass das neue Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V intransparent und rechtlich unzulässig ist und zugleich regelhaft gegen den Stand der medizinischen Erkenntnisse verstößt. Der G-BA sollte sein Vorgehen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Emicizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juli 2023

von 11.00 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Dr. Bayer
Herr Dr. Flacke
Herr Dr. Masoudi

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bayer Vital GmbH (Bayer)**:

Frau Dr. Caruso
Frau Endlich Hadouchi

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Swedish Orphan)**:

Frau Dr. Nickel
Herr Hohmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Herr Dr. Rauchensteiner
Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)**:

Herr Dr. Meyer
Herr Dr. Kiencke

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH)**:

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist wieder Montag und Anhörungstag. Wir sind jetzt bei Emicizumab, angewandt zur Routineprophylaxe bei Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper.

Wir haben es mit einem neuen Anwendungsgebiet zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmens. Die Dossierbewertung datiert vom 26. Mai 2023. Zum einen hat dazu der betroffene pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma Stellung genommen; zum anderen haben die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung dazu Stellung genommen, ferner Bayer Vital, Novo Nordisk, Pfizer Pharma, Swedish Orphan Biovitrum, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für Roche Pharma, also für den pharmazeutischen Unternehmer, sind Frau Dr. Bayer, Herr Dr. Flacke und Herr Dr. Masudi zugeschaltet. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann zugeschaltet, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr Privatdozent Dr. Klamroth und für den vfa Herr Dr. Rasch. Außerdem ist für den BPI Herr Dr. Wilken zugeschaltet. Für Bayer Vital sind Frau Dr. Caruso und Frau El Hadouchi zugeschaltet. Zudem sind Frau Dr. Nickel und Herr Hohmann für Swedish Orphan zugeschaltet, ebenso Herr Dr. Rauchensteiner und Frau Dr. Herrmann für Pfizer und Herr Dr. Kiencke für Novo. – Herr Dr. Meyer für Novo, sind Sie eingewählt?

(Herr Dr. Kiencke (Novo Nordisk): Nein, der ist nicht da!)

– Ja, da fehlte nämlich auch die Offenlegungserklärung. Okay. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand.

Jetzt gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Einführung, und dann machen wir unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. – Frau Bayer.

Frau Dr. Bayer (Roche): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte zur Indikationserweiterung von Emicizumab eingehe, möchte ich meinen Kollegen die Möglichkeit geben, sich kurz vorzustellen, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Dr. Masoudi (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Ehsan Masoudi; ich bin der verantwortliche Statistiker für das Dossier.

Herr Dr. Flacke (Roche): Guten Morgen! Mein Name ist Jan-Paul Flacke. Ich verantworte die medizinischen Inhalte für dieses Nutzendossier und Verfahren.

Frau Dr. Bayer (Roche): Guten Morgen auch noch einmal von meiner Seite. Mein Name ist Hanna Bayer. Ich bin HTA-Managerin bei der Roche Pharma AG und für die Nutzenbewertung in der Hämophilie verantwortlich.

Mit der heutigen Anhörung zu Emicizumab findet erstmals eine Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet „Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper“ statt. In der Hämophilie findet anhand der Aktivität des endogenen Faktors VIII eine Einteilung in die drei Schweregrade schwer, mittelschwer und leicht statt.

In diesem Verfahren geht es um eine sehr spezifische Patientengruppe, die aufgrund ihrer Faktor-VIII-Aktivität von 1 bis 5 Prozent zur Gruppe der mittelschweren Hämophilie A gehört, die allerdings ein sehr auffälliges, nicht vorhersehbares Blutungsprofil zeigt. Klinisch zeichnen sich diese Patienten durch häufige Blutungen, Blutungen mit Gelenkmanifestationen oder sogar lebensbedrohliche Blutungen mit entsprechend hohem Verbrauch an Faktor-VIII-Bedarfsmedikation aus. Aufgrund des schweren Blutungsphänotyps stellt der Arzt die Indikation für eine dauerhafte Therapie zur Prävention von Blutungsereignissen, zur sogenannten Routineprophylaxe. Die bereits verfügbare Routineprophylaxe besteht in einer intravenösen Faktor-VIII-Gabe. Im Gegensatz zu Patienten mit schwerer Hämophilie A haben Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A häufig weniger Erfahrung mit der intravenösen Heimselbstbehandlung. Diese Patienten mussten nicht bereits als Kinder lernen, sich selbst zu behandeln und eine adhärente Therapie trotz der Herausforderungen des Alltags sicherzustellen.

Emicizumab ist seit 2018 fest etabliert in der Hämophilie A, und dies mit hohem Stellenwert für die Versorgung. Es handelt sich um einen bispezifischen Antikörper, der die physiologische Blutgerinnungskaskade ohne Faktor-VIII-Gabe wiederherstellt. Weltweit wurden bisher über 20.000 Patienten mit Emicizumab therapiert. Sie profitieren von einem guten Blutungsschutz, der langen Halbwertszeit und der subkutanen Gabe. Die bereits vorhandene Evidenz zu Emicizumab wird jetzt um Daten zur mittelschweren Hämophilie A ergänzt.

Die HAVEN 6 ist die erste Zulassungsstudie, in der Patienten mit diesem speziellen Phänotyp systematisch untersucht wurden. Emicizumab wurde hier als Monotherapie untersucht. Unter Emicizumab-Therapie profitieren die Patienten von der guten Blutungskontrolle. Zwei Drittel der Patienten wiesen keine behandlungsbedürftigen und über 90 Prozent keine Gelenkblutungen auf. Die HAVEN 6 bestätigt außerdem das sehr gute Sicherheitsprofil von Emicizumab aus über acht Jahren klinischer Erfahrung. Die Patienten schätzen an der subkutanen Darreichungsform von Emicizumab insbesondere die vereinfachte Verabreichung, die kürzere Applikationszeit und die geringere Behandlungshäufigkeit.

Mit der IQWiG-Nutzenbewertung wurde auch der Entwurf zur Liste der Kombinationstherapien gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V veröffentlicht. Gemäß diesem Paragraf benennt der Gemeinsame Bundesausschuss die möglichen Kombinationstherapien anhand der vorliegenden arzneimittelrechtlichen Zulassung. Es dürfen also nur Arzneimittel als mögliche Kombinationspartner benannt werden, für die der Wortlaut der Fachinformation explizit eine konkrete Kombination erlaubt. Sowohl Emicizumab als auch die als Kombinationspartner genannten Substanzen wurden jedoch jeweils einzeln klinisch geprüft und somit auch einzeln für die Routineprophylaxe zugelassen. Außerdem wird der anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht berücksichtigt.

Emicizumab kommt als alleinige Routineprophylaxe zur Anwendung. Faktor-VIII-Präparate werden nur im Falle von behandlungsbedürftigen Blutungen zur kurzfristigen Eskalation ergänzend eingesetzt. Das entspricht somit keiner Kombinationstherapie im Sinne der arzneimittelrechtlichen Zulassung, und daher sind für Emicizumab keine Kombinationstherapien zu benennen.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Mit der HAVEN 6 gibt es erstmals Evidenz in dieser spezifischen Population mit dem Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit. Zwei Drittel der Patienten haben keine behandlungsbedürftigen Blutungen, 90 Prozent keine Gelenkblutungen. Patienten schätzen die subkutane, einfache Darreichungsform. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp haben mit der Zulassung von Emicizumab in dieser speziellen Indikation die Möglichkeit für eine weitere relevante Therapieoption mit einem verlässlichen Blutungsschutz. – Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Bayer, für diese Einführung. – Zu den Kombinationen nur so viel: Wir sind nach den gesetzlichen Vorschriften gehalten, potenzielle Kombinationen auch in den Fällen zu benennen, in denen es keine unmittelbar

Bezug nehmende Zulassung der beiden oder potenzieller Kombinationspartner aufeinander gibt. Nach Auffassung der Rechtsaufsicht ist in all den Fällen, in denen eine Zulassung nicht ausdrücklich als Monotherapie erfolgt ist, eben potenziell eine Kombination möglich. Ob sie am Ende des Tages dann sinnvoll ist, ist eine ganz andere Frage, die dann diskutiert werden muss, wenn die Abgabe erfolgt, wobei man dann gucken muss: Ist das jetzt gleiches Anwendungsgebiet, und ist das eben dann im Einzelfall angezeigt?

Wir hatten hier am Anfang eine sehr enge Spruchpraxis, die sehr nah an dem war, was Frau Dr. Bayer jetzt eben auch beschrieben hat. Wir hatten uns auf Bezug nehmende Zulassungen fokussiert, sind hier aber zwischenzeitlich rechtlich eines Besseren – ob es besser ist, weiß ich nicht – oder aber insoweit belehrt worden, als dass wir hier eine sehr weite Betrachtung anstellen, die nicht auf die Sinnhaftigkeit einer Kombination im Einzelfall abstellt. – Dies nur zu dem Punkt, den Sie am Schluss erwähnt haben und den wir hier wahrscheinlich auch nicht vertieft diskutieren.

Meine erste Frage geht an Herrn Wörmann und an Herrn Klamroth. Wir haben es gerade von Frau Bayer gehört, aber Sie haben auch in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme dazu ausgeführt. Trotzdem hätte ich es gerne noch einmal fürs Protokoll: Wie sehen Sie den Stellenwert von Standard-Faktor-VIII-Präparaten im Vergleich zu den Faktor-VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit? Wie gesagt, das ist redundant, weil es schon in Ihren Stellungnahmen sehr breit ausgeführt worden ist, aber trotzdem noch einmal fürs Protokoll. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann fange ich an mit der allgemeinen Einführung, die ich explizit nochmals vortrage, auch wenn ich weiß, dass es Ärger macht. Ganz grundsätzlich ist es weiterhin höchst ärgerlich, dass es hier keine randomisierte Studie gibt. Gerade eben bin ich ein bisschen zusammengezuckt, als ich gehört habe, dass 20.000 Patienten weltweit mit Emicizumab behandelt werden. Angesichts dessen kann ich mir schlecht vorstellen, dass es nicht zumindest denkbar wäre, eine randomisierte Studie durchzuführen, auch wenn hier 72 Patienten eingeschlossen wurden.

Ich sage das, natürlich wissend, dass es dafür in diesem Fachgebiet keine Tradition gibt. Trotzdem, finde ich, steht es uns an, das regelmäßig zu sagen, weil wir in diesem Falle natürlich gern wüssten, ob es einen Zusatznutzen gegenüber einer halbwertszeitverlängerten Faktor-VIII-Präparation gibt, die in den letzten Jahren deutlich komfortabler geworden ist, gute Akzeptanz bei Patienten gefunden hat und deswegen nach unserer Meinung durchaus für eine Randomisierung infrage gekommen wäre. – So, das wäre die Schimpferei vorher.

Ja, es ist ganz offensichtlich eine hochwirksame Substanz. Die annualisierten Blutungsraten dazu hatten wir aufgeführt; sie sind ausgesprochen niedrig. Dann würde ich mir erlauben, jetzt an denjenigen zu übergeben, der die Patienten wirklich betreut, nämlich an Herrn Klamroth, um noch mal deutlich das Loblied aus Behandlersicht zu singen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Klamroth, jetzt müssen Sie aber alles geben, wenn Sie noch singen müssen. – Bitte schön, Herr Dr. Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ja, Emicizumab ist bei dieser Indikation wirksam. Ich würde vielleicht noch einmal für das Verständnis erklären wollen, dass Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie A und einem schweren Blutungstyp auch schon vorher mit Prophylaxe behandelt worden sind, dann aber mit der üblichen Faktorkonzentratbehandlung und zunehmend auch mit verlängerter Halbwertszeit mit Faktor-VIII-Präparaten.

Wir wissen eigentlich, dass diese Patienten am Ende, obwohl der Faktor VIII nominal ja vorhanden ist und nicht wie bei der schweren Hämophilie komplett fehlt, genauso schlecht dran sein können wie Patienten mit einer schweren Hämophilie A und die Prophylaxe da durchaus sinnvoll ist. Beide Prophylaxen sind effektiv, sowohl die Faktorprophylaxe als auch das Emicizumab. Wegen der subkutanen Gabe hat Emicizumab den Vorteil – das will ich gelten lassen –, bei den Patienten, die in manchen Fällen nicht von Beginn an an die Prophylaxe

herangeführt worden sind und bei denen es doch eine gewisse Zeit dauert, bis sie die i.v.-Selbstinjektion erlernen, einen konstanteren Schutz zu bieten.

Ansonsten können wir meines Erachtens das Ergebnis der Besprechung zur schweren Hämophilie A bei Hämophilie-A-Patienten mit Nichtinhibitor analog auf diese Patientengruppe übertragen, weil der schwere Blutungsphänotyp praktisch die gleiche Blutungshäufigkeit impliziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen, bitte! – Herr Schepperle, Patientenvertretung, bitte.

Herr Schepperle: Aus Sicht der Patientenvertretung und der Betroffenen würde ich da gerne noch hinzufügen, dass auch wir Rückmeldungen von Patienten mit der mittelschweren Hämophilie haben, die einen deutlichen Vorteil sehen, wenn sie quasi auf ein subkutanes Präparat zurückgehen können, weil eben die Behandlung mit i.v.-Präparaten deutlich schwieriger ist.

Ich möchte hier auch anmerken, dass dann aufgrund des Blutungsschutzes, den dieses Präparat voraussichtlich hat, auch die Spätfolgen geringer ausfallen als bei i.v.-Produkten, die nur on demand gegeben werden können. Das sind auch die Rückmeldungen, die wir von Patienten, von Betroffenen und vor allem von jungen Familien haben, die eben die mittelschwere Hämophilie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schepperle, für diese Anmerkung; es war ja keine Frage. – Fragen, bitte! – Es sieht dürftig aus. – Herr Rasch, vfa.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich müsste doch noch mal zu der Kombinationsbenennung Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar; geben Sie es zu Protokoll.

Herr Dr. Rasch (vfa): Wie gesagt, aus unserer Sicht sind diese sogenannten offenen Kombinationen, wie der G-BA das momentan bezeichnet, rein fiktiv, und sie widersprechen eben gerade der Zulassung. Die Anwendung des Prinzips, wonach alles zugelassen ist, solange es nicht explizit verboten ist, ist wirklich überraschend, und es widerspricht aus unserer Sicht dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung. Es ist nämlich genau das Gegenteil dessen – so war das bislang immer –, dass eine Zulassung doch eigentlich immer eine positive Erlaubnis vorsieht. Sonst bräuchte es ja auch keine Off-Label-Kommission etc.

Außerdem wird damit aus unserer Sicht die Möglichkeit der Befreiung total ausgehebelt. Das heißt, diese angebliche Kombination ist ja gar nicht Teil der Zulassung; sie wäre also auch gar nicht AMNOG-fähig, sollte der G-BA sie auf mindestens beträchtlichen Zusatznutzen untersuchen wollen. Das heißt sich aus unserer Sicht.

Ja, es ist auch bedauerlich, dass jetzt durch den Verzicht auf die Prüfung des anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse solche Benennungen zu einem Teil auch einfach medizinisch höchst unplausibel sind. Das ist einfach bedauerlich, denn die G-BA-Beschlüsse sollten solche unplausiblen Angaben einfach nicht enthalten. Das sind dann nicht alle, aber für manche ist das einfach hochgradig unplausibel, und das wäre sehr bedauerlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. Da gibt es doch eine schöne Aufgabe für Ihren Verband, dies in weiteren Gesetzgebungsverfahren dann eben klarzustellen. Dass eine Zulassung, die nicht ausdrücklich als Monotherapie eben die Anwendung eines Arzneimittels impliziert, andere Kombinationen oder Kombinationen mit anderen Arzneimitteln ausdrücklich ausschließen sollte, wäre mir neu. Aber die Inplausibilitäten, die es jetzt hierbei gibt, sehe ich natürlich auch; das ist ganz klar.

Wir werden am 28. August hier auch die Anhörung haben, bei der es um diese Kombinationen gehen wird; da werden wir uns lang und breit darüber unterhalten. Wir hatten jetzt zwei, drei Kombinationen benannt, potenzielle Kombinationen, die, wenn sie in der Praxis angewandt

würden, so ähnlich wie nach dem BSG-Urteil zu den Solisten in die Nähe von ärztlichen Kunstfehlern kämen, weil zwei Wirkstoffe der gleichen Wirkstoffklasse dann in einer Kombination eigentlich völlig gegen jedwedem Verstand wären. Vor diesem Hintergrund sehe ich da auch noch Optimierungspotenziale.

Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann, der die Hand gehoben hat, und Herrn Schepperle.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zum selben Thema: Wir sehen natürlich, dass das, was der G-BA schreibt und was in den Protokollen geschrieben wird, dann auch von Verordnern genutzt werden könnte. Deswegen haben wir uns jetzt in den Fachgesellschaften entschieden, dass, wenn erforderlich, wir in unsere Stellungnahmen einen Satz einfügen, ob diese Kombinationen in der Versorgung eine Bedeutung haben. Das soll nicht die Juristerei aushebeln, aber ich glaube, es macht schon Sinn; denn für uns ist schon wichtig, dass die Verordner wissen, ob es routinemäßig da ist.

Uns geht es mehr um den anderen Punkt. Zum Beispiel in dem vorliegenden Fall wäre es regelhaft eine Übertherapie, wenn man mehreres zusammengeben würde. Das sollten wir, glaube ich, auch so formulieren. Deswegen haben wir uns jetzt entschieden, einen Satz einzufügen, wenn es uns medizinisch relevant erscheint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dafür sind wir auch sehr dankbar, Herr Professor Wörmann. Unser Problem war halt nur: Du hast ein Arzneimittel, und dann hast du tausend Kombinationen. Wenn man diese Sichtweise, die die Rechtsaufsicht vertritt, dass eben eine Zulassung, sofern nicht ausdrücklich Monotherapie, dann im gleichen Anwendungsgebiet alle möglichen Kombinationen zulässt, daraufhin auseinanderfieselt, was medizinisch rational ist, was nicht und was ein Graufeld ist, dann kann man mehr Fehler machen, und teilweise ist es wirklich nur von akademischer Bedeutung, weil ja der Abschlag erst in dem Augenblick fällig wird, in dem eine solche Irrsinnskombination – ich formuliere bewusst „Irrsinnskombination“ – abgegeben wird, auf einem Rezept oder auf zwei Rezepten binnen einer gewissen Zeit. Dann muss man sich mit der Frage der Sinnhaftigkeit auseinandersetzen. Aber diese Hinweise sind für uns außerordentlich hilfreich. – Herr Schepperle, bitte.

Herr Schepperle: ja, ich finde es auch eine spannende Diskussion, und es wirft ein paar Fragen auf, die ich vorher auch nicht hatte. Wir blicken ja hier auf die mittelschwere Hämophilie. Wäre es möglich, dass ich mit einer Kombinationstherapie – die erste Frage richtet sich an Dr. Klamroth, bitte – dann vielleicht auch wieder einen Hemmkörper entwickeln könnte?

Die andere Frage: Ich habe ja in der mittelschweren Hämophilie noch eine Restaktivität. Macht es dann überhaupt Sinn, eine Toleranzinduktion anzuwenden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth, können Sie dazu etwas sagen?

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Zu Ihrer ersten Frage: Glücklicherweise ist bei der mittelschweren Hämophilie die Hemmkörperentwicklung natürlich deutlich seltener. Das ist mutationsabhängig, das gibt es, aber es ist deutlich weniger vorhanden. Ich gehe eher davon aus, dass die Kombinationstherapie damit für diese Indikation erst einmal keine Rolle spielt. Ich halte auch eine Immuntoleranztherapie für extrem unwahrscheinlich, weil Emicizumab bei dieser Indikation ja auch gut wirksam ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hatten sich noch einmal gemeldet, Herr Schepperle.

Herr Schepperle: Eine kurze Nachfrage. Mit welchen Faktorspiegeln müsste ich denn rechnen, wenn ich eine Toleranzinduktion in dieser Hämophilieform mache? Also, was wäre ein sinnvoller Talspiegel des Faktors VIII, Dr. Klamroth?

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Herr Schepperle, das ist ja relativ komplex. Bei den meisten Patienten, die den Faktor VIII selbst produzieren und dann einen Antikörper entwickeln, braucht man in der Regel zusätzlich noch eine Immunsuppression, um Toleranz zu erzeugen,

weil sie ja durch die eigene Produktion sowieso eine ständige Antigenpräsentation haben. Das macht es sehr komplex in diesem individuellen Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe nur die kurze Rückfrage, ob der Kollege die beiden letzten Antworten privat abrechnen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Das werden wir prüfen. Die Kostennote werden wir dann an die Patientenvertretung übermitteln. – Okay, alles klar.

Dann weitere Fragen, die nicht privatliquidationsfähig sind? – Das sehe ich nicht, keine privatliquidationsfähigen Fragen. Dann sind wir schon durch. – Frau Bayer, Sie dürfen noch einmal, wenn Sie möchten. Es gibt ja relativ wenig, was Sie jetzt diskutieren können.

Frau Dr. Bayer (Roche): Ich fasse trotzdem noch einmal kurz zusammen, dass die HAVEN 6 erstmals eine evidenzbasierte Grundlage bietet, um diese spezifische Patientenpopulation, die sich im Bereich von 72 bis 241 der GKV-Patienten befindet, zu behandeln, dass hier nachgewiesen werden konnte, dass Emicizumab wirksam und sicher ist – zwei Drittel der Patienten haben keine behandlungsbedürftigen Blutungen, 90 Prozent keine Gelenkblutungen – und dass die Patienten diese subkutane, einfache Darreichungsform schätzen.

Zur Kombinationstherapie: Die arzneimittelrechtlichen Zulassungen sowohl für Emicizumab als auch für die als Kombinationspartner genannten Substanzen wurden jeweils einzeln klinisch geprüft; sie wurden somit auch einzeln für die Routineprophylaxe zugelassen. Außerdem handelt es sich daher aus unserer Sicht um keine Kombinationstherapie im Sinne der arzneimittelrechtlichen Zulassung, und daher sind für Emicizumab keine Kombinationstherapien zu benennen.

Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp haben jetzt mit der Zulassung von Emicizumab in dieser speziellen Indikation eine weitere relevante Therapieoption: Der erste bispezifische Antikörper in diesem Feld, der subkutan zu verabreichen ist, bietet einen verlässlichen Blutungsschutz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, wobei ich da nicht umhin kann, Folgendes zu sagen – Sie hatten das auch in Ihrer Einleitung schon gesagt: Wirksamkeit und Sicherheit sind Bestandteil der Zulassung, und ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis ist Voraussetzung für die Zulassung, jenseits der Frage, ob das dann als Kombinationspräparat zum Einsatz kommt oder nicht. Also, insofern hatten wir jetzt mal grundsätzlich die Wirksamkeit und die Sicherheit nicht infrage gestellt. Es geht hier um die Frage des Zusatznutzens. Dass die Patienten das schätzen, haben wir von Ihnen und auch von der Patientenvertretung gehört.

Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich bedanke mich und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:25 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2015-B-185 Emicizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Emicizumab

[Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014
- Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015
- Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016
- Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017
- Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018
- Damoctocog alfa pegol vom 20. Juni 2019
- Emicizumab vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019
- Turoctocog alfa pegol vom 6. Februar 2020

Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie))

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emicizumab B02BX06 Hemlibra®	<p>Geplantes neues Anwendungsgebiet laut Positive Opinion (<u>unterstrichen</u>): „Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency):</p> <ul style="list-style-type: none"> • with factor VIII inhibitors • without factor VIII inhibitors who have: <ul style="list-style-type: none"> ○ severe disease (FVIII < 1%) ○ <u>moderate disease (FVIII ≥ 1% and ≤ 5%) with severe bleeding phenotype.</u>“
Faktor VIII Präparate (rekombinante)	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Efmoctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinante Antihämophilie Faktor®	<p>ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert.</p> <p>Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.</p> <p>KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Kovaltry® Iblias®</p>	<p>Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
<p>Moroctocog alfa B02BD02 Refacto®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.</p>
<p>Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
<p>Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).</p>
<p>Damoctocog alfa pegol B02BD02 Jivi®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)</p>
<p>Turoctocog alfa pegol B02BD02 Esperoct®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)</p>

Faktor VIII Präparate (aus humanem Plasma gewonnene)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate®</p>	<p>Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet.</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert.</p> <p>Haemoctin®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert.</p> <p>IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht.</p> <p>Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert.</p>
<p>Faktor VIII B02BD06 Fanhdi® Haemate® Optivate® Voncento® Wilate®</p>	<p>Fanhdi®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. (Stand 10/2014)</p> <p>Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. (Stand 01/2014)</p> <p>Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012)</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013)</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren

Kombinationspräparate aus Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex® Cofact®	Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®	Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.

Weitere Arzneimittel

Emicizumab B02BX06 Hemlibra®	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> - Routineprophylaxe Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor-VIII-Hemmkörpern - Routineprophylaxe schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden
Eptacog alfa	Rekombinanter Faktor VIIa

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

B02BD08 NovoSeven®	<p>NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen <u>im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</u> bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">• bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)• bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist <p>[...]</p>
Valoctocogen Roxaparvovec Roctavian®	<p>ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).</p>

Quellen: AmAnDa-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Hämophilie A

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	10
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	33
Referenzen.....	35

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Annualized bleed rates
aPCC	activated prothrombin complex concentrates
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
Haemo-QoL	Haemophilia-Specific Quality of Life Index
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PWHAs	Patients with Haemophilia A
RR	Relatives Risiko
SHA	Severe Haemophilia A
SHB	Severe Heamophilia B
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Patientinnen/Patienten mit Hämophilie A.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hämophilie A durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.09.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 22.06.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 374 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2011 [1].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Hämophilie); zuletzt geändert am 15. Dezember 2011

Indication

2. Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)

Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren:

[...] Zur Diagnostik und Therapie werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht, sie sind Teil der vertragsärztlichen Versorgung, z. T. existieren Qualitätsvereinbarungen:

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Beratung (auch zur Prävention)
- Schulung (auch des sozialen Umfeldes)
- psychologische Beratung und/oder psychotherapeutische Beratung und Betreuung
- Beratung und Betreuung zur sozialen Integration
- Beratung zur und Kontrolle der Physiotherapie
- Laboruntersuchungen
- Gerinnungstherapie
- Therapie von Komplikationen und Begleiterkrankungen (je nach betroffenem Fachgebiet)
- bildgebende Untersuchungen (Ultraschall, CT, MRT, Röntgen) [...]

G-BA, 2014 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Juli 2014 - Turoctocog alfa

Indication

NovoEight®1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Appropriate comparative treatment

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophilie Patienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over treatment with recombinant or human plasma-derived coagulation factor VIII products:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Mai 2015 - Simoctocog alfa

Indication

Simoctocog alfa (Nuwiq®)¹ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Appropriate comparative treatment

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophilie Patienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over treatment with recombinant or human plasma-derived coagulation factor VIII products:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Efmoroctocog alfa

Indication

Efmoroctocog alfa (Elocta®)¹ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Appropriate comparative treatment

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juli 2017 - Lonoctocog alfa

Indication

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Appropriate comparative treatment

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. November 2018 - Rurioctocog alfa pegol

Indication

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

Appropriate comparative treatment

Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 / 27. August 2019 - Damoctocog alfa pegol

Indication

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel).

Appropriate comparative treatment

Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. September 2019 – Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper)

Indication

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.

Appropriate comparative treatment

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

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. September 2018 / 17. Oktober 2019 - Emicizumab

Indication

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

Appropriate comparative treatment

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.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

- 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.

G-BA, 2020 [5].

Beschluss 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 – Turoctocog alfa pegol vom 06. Februar 2020

Indication

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Appropriate comparative treatment

Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Reyes A et al., 2019 [14].

Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial.

Fragestellung

To compare the efficacy of emicizumab prophylaxis with that of factor VIII (FVIII) prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors using two approaches: network meta-analyses (NMA) and additional sub-group analyses from the HAVEN 3 trial

Methodik

Population:

- Patients with hemophilia A without inhibitors

Intervention:

- Emicizumab

Komparator:

- FVIII prophylaxis

Endpunkte:

- bleed rates

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2018 in Embase, MEDLINE, and Cochrane

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias in each individual trial was assessed using critical appraisal checklists from the National Institute for Health and Care Excellence and National Institutes of Health

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Number of studies:

- Four studies were included in the base-case NMA. Three studies of FVIII (prophylactic and on-demand) were eligible for inclusion in the base-case NMA, in addition to the HAVEN 3 trial, which evaluated FVIII prophylaxis and emicizumab prophylaxis. The base-case studies were HAVEN 312, A-LONG33, LEOPOLD 234, and SPINART35 (Table 1). HAVEN 3 contributed two treatment arms: emicizumab QW and Q2W (i.e. arms A and B in the original study design), and a “no prophylaxis” arm (arm C), while the other studies

contributed FVIII prophylaxis and on-demand FVIII treatment arms. These studies corresponded to four nodes in the network

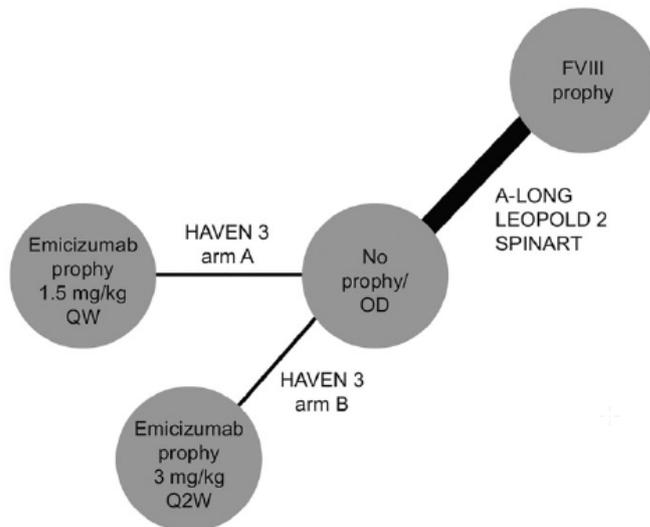


Figure 1. Network diagram for base-case analysis. Edge width is proportional to the number of trials for each comparison. Abbreviations: FVIII, factor VIII; OD, on-demand; prophyl, prophylaxis; Q2W, once every 2 weeks; QW, once weekly.

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of studies included in base-case or sensitivity network meta-analyses.

Study and locations	Study design	Treatment	Brand name	Sponsor	Start and end dates	Sample size	Age, years	Patients with severe hemophilia A without inhibitors	Study duration
HAVEN 3 ¹² Costa Rica, France; Italy, Japan, Germany, South Africa, Spain, US	Randomized, multi-center, open-label, phase 3	P ₁ : arm A: Hemlibra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 1.5 mg/kg QW P ₂ : arm B: Hemlibra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 3 mg/kg Q2W E: arm C: no prophylaxis	Hemlibra [®]	F. Hoffmann-La Roche Ltd	September 2016 August 2020 (expected)	152 P ₁ : 36 P ₂ : 35 E: 18	Median: 36.5 P ₁ : 36.5 P ₂ : 41.0 E: 40.0 Ranges: P ₁ : 19–77 P ₂ : 20–65 E: 16–57	100% severe (defined as intrinsic FVIII level of <1%)	25 weeks
A-LONG ¹³ Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, France, Germany, Hong Kong, India, Israel, Italy, Japan, New Zealand, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, UK, US	Partially randomized	P ₁ : rFVIII-Fc (individualized) P ₂ : rFVIII-Fc (weekly) E: rFVIII-Fc	Elocta [®] /Eloctate [®]	Bioerativ Therapeutics Inc.	November 2010 August 2012	165 P ₁ : 118 P ₂ : 24 E: 23	Median: 30 Range: 12–65	100%	Median: 28 weeks
LEOPOLD 2 ¹⁴ Argentina, China, Colombia, Czech Republic, India, Indonesia, Japan, Mexico, Romania, Russian Federation, Serbia, Slovakia, South Africa, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, US	Randomized controlled crossover	P ₁ : rFVIII (BAY81-8973) 2 times/week P ₂ : BAY81-8973 2 times/week E: BAY81-8973	Kovaltry [®]	Bayer	January 2011 December 2012	80 P ₁ : 28 P ₂ : 31 E: 21	Mean: 29.6 Median: 28.5 Range: 14–59	100%	12 months (crossover after 6 months)
SPINART ¹⁵ Argentina, Bulgaria, Romania, US	Randomized controlled	P: rFVIII-FS E: rFVIII-FS	Kogenate [®]	Bayer	March 2008 September 2011	84 P: 42 E: 42	Median: 29 Range: 15–50	P: 93% ^b E: 100%	Primary endpoint: 1 year; total duration: 3 years
Valentino et al. ¹⁶ Austria, Czechia, Greece, Hungary, Italy, Poland, Russian Federation, Slovenia, UK, US	Part 1: non-randomized Part 2: randomized, parallel assignment	Part 1: E: rFVIII Part 2: P ₁ : rFVIII standard P ₂ : rFVIII P-tailored	Advate [®]	Shire	January 2006 June 2010	Part 1: 69 Part 2: 66 P ₁ : 32 P ₂ : 34	Median: 26 Range: 7–59	86% ^c	Part 1: 6 months Part 2: 12 months

^aStudy duration is the entire controlled follow-up period.

^b7% had FVIII level of 1.1–1.3%.

^c14% moderately severe with FVIII levels < 2%.

Abbreviations: E, episodic; Fc, Fc fusion protein; FS, formulated with sucrose; FVIII, factor VIII; P, prophylactic; Q2W, once every 2 weeks; QW, once weekly; rFVIII, recombinant coagulation factor VIII; s.c., subcutaneous; UK, United Kingdom; US, United States.

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

- Results from the base-case suggest that prophylactic emicizumab (QW) is superior to on-demand treatment, a result that is in line with and reflective of the HAVEN 3 data.
- Prophylactic emicizumab (QW) was more effective than FVIII prophylaxis, as shown by the reduction in rate of bleeds (RR = 0.36 [95% CrI = 0.13–0.95]) (Figure 2). The same findings held for emicizumab (Q2W) (RR = 0.31 [95% CrI = 0.11–0.84]).
- The probability that prophylactic emicizumab (QW, arm A) is superior to FVIII prophylaxis is 97.8%. In addition, prophylactic emicizumab (arms A and B) have the highest SUCRA values, meaning their probability of being ranked first is the highest. We found no evidence of a difference between emicizumab QW and emicizumab Q2W. Heterogeneity for the comparison of FVIII prophylaxis vs on-demand FVIII was high (I² = 98% and I² = 97% for base-case and expanded networks, respectively)

Fazit der Autoren

Findings from the HAVEN 3 trial showed that treatment with emicizumab prophylaxis led to lower bleed rates than FVIII prophylaxis, in patients with hemophilia A without inhibitors. Findings from the HAVEN 3 trial showed that treatment with emicizumab prophylaxis led to lower bleed rates than FVIII prophylaxis, in patients with hemophilia A without inhibitors.

Each part of our study has limitations. The NMA makes indirect treatment comparisons using trials that include at least one treatment arm of interest. Such comparisons are lower in the hierarchy of evidence than direct comparisons⁴². Further, NMA makes the assumption of similarity between trials⁴²; inevitably, there are differences between trials (e.g. how bleeds were measured), which may influence the treatment effect. We assumed there was comparable efficacy between short-acting and long-acting FVIII prophylaxis and treated these as one homogenous group in the analysis. There are no strong reasons to suggest a difference in efficacy between these two treatment types, under labeled dosing; rather, long-acting FVIII treatment is intended to reduce the treatment burden compared with short-acting FVIII treatments, without compromising efficacy. For this reason, and because only one of the studies identified for our NMA included a long-acting FVIII treatment, we decided to treat long- and short-acting FVIII treatments as one group.

Kommentare zum Review

This study was funded by F. Hoffmann-La Roche. AR, CR, MN, SC, EA, RH, and SE are employees of F. Hoffmann-La Roche. SS, MZ, and JPF are employees of Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany. ES is an employee of Certara (formerly Analytica Laser), who was a paid contractor to Roche in the development and conduct of the SLR in 2016. IPP is an employee of Genentech, Inc. Peer reviewers on this manuscript have received an honorarium from CMRO for their review work but have no other relevant financial relationships to disclose.

3.4 Leitlinien

Holstein K et al., 2020 [12].

Ständige Kommission Hämophilie (Haemophilia board) of Germany, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH)

Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A

Fragestellung

Develop a practical guidance document with recommendations and precautions for the use of Emicizumab in patients with haemophilia A (PWHAs).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; teilweise erfüllt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz nicht spezifiziert;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren mittels Delphi dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, last updated on October 16, 2019, according to PRISMA guidelines

LoE / GoR

- Recommendations and level of agreement via Delphi survey

Sonstige methodische Hinweise: k.A.

Empfehlungen

General Aspects

Emicizumabls Licensed for Prophylactic Treatment in Patients with Severe Haemophilia A with and without Inhibitors of all Ages

- The decision to use Emicizumab as a prophylactic approach in PWHAs has to be made on an individual basis, considering the individual situation of the patient (e.g., patients with persistent FVIII inhibitors, venous access, bleeding phenotype) and risk factors.

- There is limited experience concerning the use of Emicizumab in PWHAs after successful immune tolerance induction (ITI) in PUPs, small children, particularly newborns, children <2 years and elderly patients >65 years of age.
- After a loading dose of Emicizumab of 3 mg/kg subcutaneous (sc) per week for 4 weeks, a maintenance dose of 1.5 mg/kg sc once weekly (qw), 3 mg/kg sc once every 2 weeks (q2w) or 6 mg/kg sc once every 4 weeks (q4w) is approved.^{4,5,9}
- The choice of the dosing regimen can be based on clinical criteria, patient's preference and vial size.

Management of breakthrough bleeds and surgery	5.	Each patient should have an emergency stock of FVIII or bypassing agents at home for treatment of breakthrough bleeds	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	6.	Bleeding treatment in PWHA with or without inhibitors should be administered in relevant bleeds or significant injury	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	7.	Not all non-severe bleeds need to be treated in patients receiving Emicizumab prophylaxis.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	8.	For PWHA without inhibitors, clinically relevant breakthrough bleeds should be treated with FVIII	100% agreement
	9.	For PWHA <i>and inhibitors</i> , rFVIIa should be first-line treatment for clinically relevant breakthrough bleeds. The use of aPCC in doses > 100 U/kg for more than 24 hours was associated with a risk of thrombotic/TMA events.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	10.	For surgery in PWHA without inhibitors, the necessity, dose and duration of FVIII replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
	11.	For surgery in PWHA <i>with inhibitors</i> , first-line additional haemostatic treatment is rFVIIa. The need for additional treatment, dose and duration of rFVIIa replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
Immune tolerance induction (ITI)	12.	In case of newly developed FVIII-inhibitors, ITI should be considered	100% agreement
	13.	ITI protocols combining FVIII to induce immune tolerance and Emicizumab for prophylaxis have only been used in case series, therefore no recommendation concerning indication, dose and duration of ITI combined with Emicizumab prophylaxis can be made.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Previously untreated patients (PUPs)	14.	Emicizumab is licensed for all age groups; however, licensure for children is based on limited data. The decision to use Emicizumab in small children, especially PUPs, has to be made on an individual base.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Elderly patients	15.	There are no general concerns to use Emicizumab in elderly patients with HA. Individual risk factors and comorbidities must be taken into account	100% agreement

Srivastava A et al., 2020 [15].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung

Guideline for the management of haemophilia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (ohne konkrete Angabe).

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked "CB" for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

Sonstige methodische Hinweise: k.A.

Empfehlungen

5. Hemostatic Agents

Recommendation 5.1.1:

- For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.
- **REMARK:** The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. **CB**

5.3 Clotting factor concentrates (CFCs)

FVIII CFCs

Recommendation 5.3.1:

- For people with hemophilia receiving FVIII concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends individualized pharmacokinetic monitoring.
- **REMARK:** Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 32-96 hours), or with limited sampling in combination with population PK estimates. **CB**

Recommendation 5.3.2:

- For patients with hemophilia receiving FVIII concentrates where steady-state hemostatic correction is necessary for a prolonged period of time (e.g., perioperative management or in the case of a severe bleeding episode in a patient with a low-responding inhibitor), the WFH recommends consideration for use of continuous infusion.
- **REMARK:** Continuous infusion may lead to a reduction in the total quantity of clotting factor concentrates used and can be more cost-effective in patients with severe hemophilia. However, this cost-effectiveness comparison can depend on the doses used for continuous and intermittent bolus infusions.
- **REMARK:** Continuous infusion requires the use of specifically designed pumps and knowledge of the stability of the particular clotting factor concentrate after reconstitution within the infusion device, and patients must be monitored frequently for pump failure. **CB**

Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. **CB**

5.4 Bypassing agents

Recommendation 5.4.1:

- For people with hemophilia A with an inhibitor requiring treatment for acute bleeding complications or surgery, the WFH recommends that a bypassing agent be used.
- **REMARK:** Bypassing agents include recombinant activated factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. **CB**

Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. **CB**

5.5 Other plasma products

Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.
- **REMARK:** The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. **CB**

Recommendation 5.5.2:

- For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.
- **REMARK:** However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. **CB**

Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.
- **REMARK:** The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. **CB**

5.7 Non- factor replacement therapies

Recommendation 5.7.1:

- For patients with hemophilia A with an inhibitor, the WFH recommends that emicizumab should be used for regular prophylaxis.
- REMARK: For patients with hemophilia A with no inhibitor, the WFH recommends that emicizumab can be used for regular prophylaxis. **CB**

6: Prophylaxis in Hemophilia

Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.
- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. **CB**

Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor



concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. **CB**

Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. **CB**

6.2 Benefits of prophylaxis

Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.
- **REMARK:** In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. **CB**



6.3 Standard half- life factor prophylaxis

Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.
- **REMARK:** In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual's activities, lifestyle, and PK handling of factor. **CB**

Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.
- **REMARK:** Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. **CB**

6.4 Extended half- life factor prophylaxis

Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. **CB**



6.5 Prophylaxis with non- factor replacement therapy

Recommendation 6.5.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A without inhibitors, prophylaxis with emicizumab will prevent hemarthrosis, spontaneous, and breakthrough bleeding.
- **REMARK:** The WFH however notes that there are very little long-term data on patient outcomes with such an approach and recommends that such data be obtained. **CB**

6.6 Fixed/non- tailored factor prophylaxis regimens

Recommendation 6.6.1:

- For patients with moderate/severe hemophilia A or B, especially those who have experienced a life-threatening bleed (e.g., intracranial hemorrhage [ICH]), the WFH recommends prophylaxis with FVIII or FIX concentrates or with a non-factor therapy (e.g., emicizumab for hemophilia A) in order to prevent a recurrent life-threatening bleed. This is particularly important during the first 3-6 months following an ICH as the risk of recurrence is highest during this period.
- **REMARK:** As inhibitor development is associated with intense exposure as would occur in the setting of an ICH, such patients require good clinical monitoring of treatment response and frequent laboratory testing for inhibitors. **CB**

Recommendation 6.6.2:

- For patients with hemophilia and venous access difficulties that impede regular clotting factor concentrate infusions, the WFH recommends insertion of a central venous access device (CVAD) to facilitate prophylactic clotting factor concentrate infusions. Another currently available option is the use of emicizumab while in the future there may be other subcutaneous non-factor therapies that become available. **CB**

7: Treatment of Specific Hemorrhages

7.2 Joint hemorrhage

Recommendation 7.2.1:

- Hemophilia patients with severe hemarthrosis should be treated immediately with intravenous clotting factor concentrate replacement infusion(s) until there is bleed resolution. **CB**

Recommendation 7.2.2:

- Hemophilia patients with moderate or mild joint bleeding should be given 1 intravenous infusion of clotting factor concentrate, repeated if clinically indicated, depending on the resolution of the bleed. **CB**

7.3 Central nervous system and intracranial hemorrhage

Recommendation 7.3.1:

- In hemophilia patients presenting with suspected central nervous system bleeds or bleed-related symptoms, clotting factor replacement therapy should be administered immediately before investigations are performed. **CB**

Recommendation 7.3.2:

- In patients with hemophilia presenting with suspected central nervous system bleeding that could be life-threatening, clotting factor replacement therapy should be administered immediately before investigations are performed and continued until the bleed resolves.
- **REMARK:** In patients with hemophilia who have been treated for central nervous system bleeding, secondary prophylaxis is recommended to prevent bleed recurrence. **CB**

7.4 Throat and neck hemorrhage

Recommendation 7.4.2:

- In hemophilia patients with throat and neck bleeding, including injury of the tongue, clotting factor replacement therapy should continue until the bleeding symptoms have resolved. **CB**



7.5 Gastrointestinal/abdominal hemorrhage

Recommendation 7.5.1:

- In hemophilia patients with gastrointestinal bleeding, factor levels should be raised immediately and the underlying etiology of the bleed identified and treated. **CB**

7.6 Renal hemorrhage

Recommendation 7.6.1:

- For hemophilia patients with urinary tract hemorrhage, the site of bleeding should be identified and clotting factor replacement therapy should be administered immediately. **CB**

7.7 Ophthalmic hemorrhage

Recommendation 7.7.1:

- In hemophilia patients with ophthalmic bleeding, clotting factor levels should be raised immediately and the patient evaluated by an ophthalmologist. **CB**

7.8 Oral hemorrhage

Recommendation 7.8.1:

- In hemophilia patients with oral bleeding, the site of bleeding should be identified and direct pressure and/or sutures applied, if possible. **CB**

7.10 Lacerations and abrasions

Recommendation 7.10.1:

- In hemophilia patients with lacerations and abrasions, clotting factor replacement therapy should be administered and the wound sutured immediately, if appropriate, in consultation with appropriate surgeons. **CB**



8: Inhibitors to Clotting Factor

8.3 Hemophilia A and FVIII inhibitors

Recommendation 8.3.2:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who have acute bleeds, the WFH recommends FVIII concentrate for those with low-responding inhibitors, and a bypassing agent (recombinant factor VIIa [rFVIIa] or activated prothrombin complex concentrate [aPCC]) for those with high-responding inhibitors.
- **REMARK:** In those receiving non-factor therapy for prophylaxis (e.g., emicizumab), the WFH prefers rFVIIa over aPCC because of the risk of thrombotic microangiopathy when aPCC is used with emicizumab.
- **REMARK:** In patients receiving emicizumab who receive FVIII concentrate, the WFH recommends bovine reagent chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.3:

- For patients with hemophilia A and low-responding inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends a FVIII-containing product or, if the hemostatic response is poor, the WFH recommends rFVIIa or aPCC. For those receiving emicizumab prophylaxis who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- **REMARK:** The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. **CB**



Recommendation 8.3.4:

- For patients with hemophilia A and high-responding FVIII inhibitors receiving emicizumab who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of arterial thromboembolism, e.g., acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- **REMARK:** The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. **CB**

Recommendation 8.3.5:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who receive emicizumab, the WFH recommends bovine chromogenic assays (bovine FX in kit reagent) to monitor inhibitor levels. **CB**

Recommendation 8.3.6:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis, adverse reactions, and thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.7:

- As emicizumab is used to prevent, but not treat, acute bleeds in patients with hemophilia A and inhibitors, the WFH recommends clotting factor replacement therapy for acute bleeds. **CB**



Recommendation 8.3.8:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH recommends clotting factor replacement therapy including FVIII for those with low-responding inhibitors; the WFH prefers rFVIIa over aPCC for those with high-responding FVIII inhibitors due to the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.9:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC, because of the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** The WFH suggests following black box warnings for emicizumab and maintaining vigilance as new evidence develops.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. Thrombotic risks may last for up to 6 months during which plasma levels of emicizumab may persist. **CB**

Rayment R et al., 2020 [13].

British Society for Haematology

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with haemophilia A and B

Zielsetzung

This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses

the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and the Cochrane databases on 10.9.18

LoE / GoR

- GRADE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	<p>Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)</p>
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:

(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B

What is the aim of prophylaxis in the management of a person with haemophilia (PWH)?

Recommendations

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dL. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

Choice of product

Recommendations

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C
- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C



- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

Emicizumab

Recommendation

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis - pharmacokinetics

Recommendations

- Prophylaxis should aim to prevent all bleeds, especially in young children. Grade 2C
- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C

- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

How long should prophylactic factor replacement continue?

Recommendations

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

Hanley J et al., 2017 [11].

Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia:
A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline

Zielsetzung

Evidence-based guidelines were developed summarizing best practice for the assessment and management of acute joint bleeds and chronic synovitis in persons with haemophilia. This guideline does not include surgical procedures such as surgical synovectomy, arthrodesis and arthroplasty.

Methodik

Sonstige methodische Hinweise

The guideline does not sufficiently fulfill the methodological requirements. However, due to limited/lack of higher quality evidence, the guideline is complementarily presented.

Grundlage der Leitlinie

- Verschiedene Hämophilie-Zentren in England waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt. Keine Angabe über Beteiligung von Patientinnen und Patienten.

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht explizit dargelegt. Es wird lediglich am Ende des Dokuments angegeben, dass keine Interessenskonflikte bestehen.
- Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, es ist jedoch unklar, ob diese einer systematischen Recherche entsprach. Die Evidenz wurde mittels GRADE bewertet.
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren wurden nicht beschrieben.
- Es ist nicht angegeben, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität durchgeführt werden soll.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE / GoR

- The quality of evidence is graded as high (A), based on high quality randomized clinical trials, moderate (B), low (C) or very low (D).
- Strong recommendations (grade 1, 'recommended') are made when there is confidence that the benefits either do or do not outweigh the harm and costs of treatment. Where the magnitude of benefit or not is less certain, a weaker grade 2 recommendation ('suggested') is made. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients, whereas grade 2 recommendations require a more individualized application.

Empfehlungen

Haemostatic management of patients with Haemophilia A and B

Non - Inhibitor patients – Recommendations

- All patients with severe haemophilia A and B and other patients at risk of joint bleeding should be offered home treatment (1B).
- All patients must have an individual treatment protocol that explains the management of joint and other bleeds with instructions on initial dosage, frequency and when to contact the haemophilia centre for advice (1C).
- The initial treatment of early and moderate bleeds should aim for a peak factor VIII/IX of between 50 to 60 IU dL⁻¹. This is equivalent to 25 to 30 IU kg⁻¹ for severe haemophilia A for standard and extended half-life products and 40 to 60 IU kg⁻¹ for severe haemophilia B with extended half-life factor IX being dosed at the lower end of the recommended range. Early bleeds often do not require a second infusion, and moderate bleeds often respond to a single infusion but may require up to two infusions (1B).
- Children may require more frequent or higher doses as they have a shorter factor half-life compared to adults (1B).
- For joint immobilizing bleeds, higher initial doses are recommended which aim to raise the peak factor VIII/IX level to 60 to 80 IU dL⁻¹. Doses should be administered every 24 h until complete resolution of pain. For severe bleeds, more frequent administration may be required in the initial 48 h with standard factor VIII or IX (1B).
- Patient education on the identification and management of bleeds should be ongoing (1C).
- Patients on home therapy should be encouraged to contact the haemophilia centre for review if there is inadequate response in the first 36 to 48 h (1C).

Haemostatic management of patients with inhibitors to Factor VIII and IX

Inhibitor patients - Recommendations

- Inhibitor patients should be encouraged to be on a home treatment programme and bleeds should be treated as early as possible (1A).
- There should be close liaison with haemophilia centre staff members to agree upon appropriate
- management of difficult bleeds (1C).
- aPCC 50–100 Igkg-1 or rFVIIa 270 Igkg-1 as a single dose (or 90 Igkg-1 2–3 hourly) are equally acceptable treatments for joint or soft tissue bleeds with repeated doses as necessary. The frequency of infusion and duration of treatment should be determined by the clinical response (1B).
- The total daily dose of aPCC should not exceed 200 IU kg-1 (1B).
- Tranexamic acid can be considered as adjunctive therapy to aPCC and rFVIIa (2C).
- Sequential alternating treatment of aPCC and rFVIIa can be considered for the management of limb/life threatening bleeds, and this is associated increased risk of thrombosis (2B).

Non-haemostatic management

Joint aspiration - recommendations

- Joint aspiration is not routinely recommended unless there is concern about potential septic arthritis (1C).
- Joint aspiration may be useful for pain relief in tense haemarthrosis under appropriate haemostatic therapy (2B).

Pain relief - recommendations

- Ice cooling as part of the PRICE process may alleviate pain (1C).
- Analgesia should be prescribed by a stepwise process of progression; of which paracetamol is generally the most appropriate initial treatment (1C).
- COX-2 selective NSAID's are effective and safe in haemophilia joint bleeds (1B).
- Opioid analgesia is appropriate in patients with moderate to severe or refractory pain (1C).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2021) on 21.06.2021

#	Suchfrage
1	[mh "hemophilia a"]
2	((haemophilia* OR hemophilia*) NEAR a):ti,ab,kw
3	(haemophilia* OR hemophilia*):ti
4	((F OR FACTOR) NEXT (8 OR VIII)) OR FVII):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) on 21.06.2021

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab]
3	((("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT

#	Suchfrage
	(letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
6	((#5) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.06.2021

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	(haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab])
3	(("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Hämophilie); zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-38-39_43-45_63_40-42_71_rot.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. November 2018 - Rurioctocog alfa pegol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-365/2018-11-01_Geltende-Fassung_Rurioctocogalfapegol_D-356.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Juli 2014 - Turoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-99/2014-07-03_Geltende-Fassung_Turoctocog-alfa_D-092.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. September 2019 - Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-449/2019-09-05_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-426.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Februar 2020 - Turoctocog alfa pegol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-478/2020-02-06_Geltende-Fassung_Turoctocog-alfa-pegol_D-468.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Mai 2015 - Simoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-148/2015-05-07_Geltende-Fassung_Simoctocog-alfa_D-140.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Efmoroctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-210/2016-06-16_Geltende-Fassung_Efmoroctocog-alfa_D-195.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juli 2017 - Lonoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.06.2021]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-277/2017-07-20_Geltende-Fassung_Lonococog-alfa_D-273.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juni 2019 / 27. August 2019 - Damoctocog alfa pegol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-423/2019-08-27_Geltende-Fassung_Damococog-alfa-pegol_D-425.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. September 2018 / 17. Oktober 2019 - Emicizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-355/2019-10-17_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-348.pdf.
11. **Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al.** Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017;23(4):511-520.
12. **Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al.** Practical guidance of the GTH Haemophilia Board on the use of emicizumab in patients with haemophilia A. *Hamostaseologie* 2020;40(5):561-571.
13. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020;190(5):684-695.
14. **Reyes A, Revil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmuller S, Flacke JP, et al.** Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019;35(12):2079-2087.
15. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1-158.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A **mit und ohne Inhibitoren** (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in der Behandlung zur Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von:

1. FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit
2. Emicizumab

Standard in der Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ist eine Therapie mit:

3. Emicizumab

Die Therapie bei Hämophilie A erfolgt abhängig von der F VIII-Restaktivität und der individuellen Blutungsneigung therapeutisch („on demand“) mit dem Ziel Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen. Prophylaktisch vor und bei Eingriffen/Operationen sowie primär prophylaktisch erfolgt die Behandlung mit dem Ziel der Verhinderung von Blutungen. Kriterien für die Therapieentscheidung beim und mit dem individuellen, erwachsenen Patienten sind bisherige Behandlungserfahrungen in der Verhinderung von Blutungen, Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern und Erhalt bzw. Erreichen der bestmöglichen Körperintegrität (Gelenkfunktion) und Lebensqualität.

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A **mit und ohne Inhibitoren** (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.

Stand des Wissens

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].

Für das Jahr 2019 waren mit Stand vom 1. Juli 2020 bisher 3.397 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet worden [2]. Ein Rückgang der Patientenzahlen gegenüber dem Vorjahr war auf ein zögerliches Meldeverhalten zurückgeführt worden. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 61%. 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. Ohne Therapie sind auch lebensbedrohliche Blutungen intrazerebral und in kritischen Organen möglich.

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, rekombinante FVIII-Präparate und der monoklonale Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Bei Plasma-basierten FVIII-Präparaten 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. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.

In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eingeführt. Die chemischen Modifikationen sind unterschiedlich. Dazu gehören:

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.</p>
<ol style="list-style-type: none">4. Pegylierung5. einkettiges Polypeptid6. Fusion mit einem Fc-Fragment von humanen Immunglobulin. <p>Eine weitere Innovation war die Einführung von Emicizumab [5, 6, 7, 8]. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen, intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.</p> <p>Durch die neuen Präparate kann das Prophylaxe-Intervall auf bis zu 1 Woche bei intravenöser Gabe halbwertszeitverlängerter Faktor VIII-Präparate und auf bis zu 4 Wochen bei subkutaner Gabe von Emicizumab verlängert werden.</p> <p>Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [9]. 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 [10]. In der Regel entwickeln sich die Antikörper in den ersten 50 Expositionstagen mit Faktor VIII in einem Alter von 12 Monaten. In einer randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [11], allerdings haben jedes Faktor VIII-Konzentrat und jeder Patient ein individuelles Risiko.</p> <p>In der Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern bestehen verschiedene Optionen in Prophylaxe und Therapie:</p> <ol style="list-style-type: none">7. Immuntoleranztherapie (ITT)8. Applikation von humanen Bypass-Produkten9. Rekombinanter porciner F VIII10. Emicizumab.

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A **mit und ohne Inhibitoren** (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.

Der bispezifische Antikörper Emicizumab bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X, imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII und ist wirksam bei Patienten mit Inhibitoren [12]. In Ergänzung zu den Zulassungsdaten liegen inzwischen Langzeitbeobachtungen der Studien HAVEN 1-4 [13] und Daten aus der Versorgung in Europa vor [14]. Sie bestätigen die hohe Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit und die Verfügbarkeit des Präparates.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der “Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren in allen Altersgruppen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten. Sie berücksichtigen:

1. Intravenöser Zugang
2. Alter (Zulassung ab 12 Jahre für PEG-Produkte)
3. Therapieadhärenz
4. Blutungshäufigkeit
5. Vorbestehende Gelenkschäden
6. Sportliche Aktivitäten

Wie wird der Stellenwert von Emicizumab eingeschätzt gegenüber verfügbaren Therapiealternativen? Welche Rolle spielt Emicizumab in der Versorgungspraxis bei der Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und Inhibitoren?

Emicizumab stellt für Patienten mit Hämophilie A und therapierelevantem Inhibitor eine hochwirksame und sichere Therapieoption dar – bei fehlendem head-to-head Vergleich mit Bypassprodukten – für alle Patienten, auch solchen nach erfolgloser Immuntoleranztherapie [15].

Eine umfassende Analyse der aktuellen Versorgungssituation liegt nicht vor.

Referenzen

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A **mit und ohne Inhibitoren** (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 1. 7. 2020. https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=3
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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1511769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511769)
6. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)
7. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/355/>
8. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/>
9. 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. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317)
10. 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. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
11. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
12. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl. J Med 377:809-818, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703068](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068)

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.</p>
<p>13. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I et al.: Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood 137:2231-2242, 2021. DOI: 10.1182/blood.2020009217</p> <p>14. Krumb E, Fijmrvandraat K, Makris M et al.: Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey. Haemophilia epub Jun 30, 2021. DOI: 10.1111/hae.14372</p> <p>15. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C et al.: Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. J. Haemophilia 27:e305-e313, 2021. DOI: 10.1111/hae.14010. Epub 2020 Sep 16</p>