



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

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Emicizumab

Vom 20. September 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Anhang	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B. Bewertungsverfahren.....	33
1. Bewertungsgrundlagen	33
2. Bewertungsentscheidung.....	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2 Nutzenbewertung	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	33
2.2.4 Therapiekosten	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG	42
5.2 Stellungnahme der Octapharma GmbH.....	69

5.3	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	75
5.4	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	80
5.5	Stellungnahme der Spark Therapeutics, Inc.	86
5.6	Stellungnahme der CSL Behring GmbH	95
5.7	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	99
5.8	Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH	117
5.9	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 129	
5.10	Stellungnahme von Professor Oldenburg (Universitätsklinik Bonn).....	136
5.11	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	152
5.12	Stellungnahme der DGHO / GTH.....	186
A.	Anlagen	209
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	209
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	231

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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Emicizumab ist der 1. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 (Hemlibra®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

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 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

zu 1. Zur Prophylaxe von Blutungen stehen zum einen diverse zugelassene plasmatische oder rekombinante Faktor VIII-Präparate zu Verfügung, zum anderen ist eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion (FEIBA®) - sowohl zur Routineprophylaxe, als auch zur Bedarfsbehandlung - zugelassen. NovoSeven hingegen ist nicht für die Routineprophylaxe, sondern nur für die "Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen" zugelassen; aus diesem Grund kommt als grundsätzlich zugelassenes Bypassing-Präparat als zweckmäßige Vergleichstherapie nur FEIBA® in Betracht.

zu 2. Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung kommen nicht-medikamentöse Behandlungen zur Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

zu 3. Zur Behandlung der Hämophilie A mit Hemmkörpern liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Es wurde demnach für kein Arzneimittel in dieser Indikation ein patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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. Daraus ergibt sich ein im Evidenzniveau insgesamt eingeschränkter Evidenzkörper für Hämophilie-A-Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörpern. Es wird grundsätzlich vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Im Versorgungsalltag sind patientenindividuelle Faktoren wie z.B. der Hemmkörper-Titer, Blutungsereignisse, Blutungsrisiko, Verträglichkeit oder ein Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen inklusive einer Immuntoleranzinduktion mit Faktor-VIII-Präparaten entscheidend für die individuelle Therapieabwägung des Arztes.

In der Regel werden Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten durchlaufen. Eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern stellt in der Regel keine geeignete Therapieoption dar, da die Hemmkörper den verabreichten Faktor VIII eliminieren und somit die gewünschte blutgerinnende Wirkung neutralisieren. Nach einer erfolgreich durchgeführten Immuntoleranzinduktion werden hingegen keine bzw. deutlich weniger inhibitorische Antikörper gegen Faktor VIII im Blut gebildet, so dass wieder eine Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten aufgenommen werden kann. Erst nach Versagen dieser Therapie und/oder bei Vorliegen eines hohen Hemmkörpertiters kommen die Patienten für eine Therapie mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (aktivierter Prothrombinkomplex) in Frage.

Auch wenn im relevanten Anwendungsgebiet eine Dauerprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität grundsätzlich angezeigt ist, kann im Rahmen der Routineprophylaxe von einer Dauerprophylaxe mit FEIBA® in Abhängigkeit von patientenindividuellen Kriterien wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit auf eine Bedarfsbehandlung mit FEIBA® umgestellt bzw. beides im Wechsel gegeben werden.

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Bypassing-Präparaten ist nicht für alle Patienten im Indikationsgebiet gleichermaßen gegeben. Demnach gibt es Patienten, für die eine regelhafte Dauerprophylaxe nicht in Frage kommt. Unabhängig von einer Entscheidung über die patientenindividuell geeignete Prophylaxe muss für alle Patienten regelhaft eine Bedarfsbehandlung von Blutungsereignissen („Rescue-Therapie“) möglich sein.

Zusammenfassend wird vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden, zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung der Hämophilie A mit Hemmkörpern für alle Altersklassen eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit als zweckmäßig angesehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:

Anmerkung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nachgang zur mündlichen Anhörung, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Therapiesituation der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern, wird als gerechtfertigt angesehen. In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten, so dass eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern in der Regel keine geeignete Therapieoption darstellt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher allein Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in einem patientenindividuellen Therapieregime – in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit – in Frage.

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

Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung basiert u.a. auf der direkt vergleichenden Zulassungsstudie HAVEN 1. Dabei handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern über einen Zeitraum von 6 Monaten vergleicht. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Hemmkörpern und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten im randomisierten Teil der Studie (insg. $n=53$) waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Dauerprophylaxe mit Emicizumab (Arm A, $n=35$) oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B, $n=18$) randomisiert. Die Studie enthält neben diesen randomisierten Armen zusätzlich zwei weitere, nicht randomisierte Arme, in denen die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation a)

Mortalität

In der Kategorie Mortalität sind in der Studie HAVEN 1 zu Woche 25 keine Ereignisse aufgetreten.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von annualisierten Blutungsraten sowie des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) abgebildet.

Annualisierte Blutungsraten

Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant. Der Morbiditätsendpunkt „jährliche Blutungsrate“ (*annual bleeding rate*, ABR) wurde in der Studie HAVEN 1 als primärer Endpunkt erhoben. Es liegen Ergebnisse zur Gesamt-ABR („alle Blutungen“) sowie zu den annualisierten Raten behandelter Blutungen, Gelenkblutungen sowie Zielgelenkblutungen vor. Als Zielgelenke wurden große Gelenke (z.B. Hüft-, Ellenbogen-, Hand-, Schulter-, Knie-, Knöchelgelenke) definiert, in denen jeweils (im selben Gelenk) mindestens drei Blutungen über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Studienbeginn aufgetreten waren. Für die Nutzenbewertung wird der Vergleich der Blutungsraten zwischen Emicizumab-Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten berücksichtigt. Für alle erhobenen Blutungsraten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes ABR-Verhältnis zugunsten einer Prophylaxe mit Emicizumab. Unter Emicizumab-Prophylaxe werden sowohl für behandelte Blutungen, als auch für Gelenkblutungen die annualisierten Blutungsraten gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten statistisch signifikant gesenkt [ABR-Verhältnis (behandelte Blutungen) 0,13 [95% KI 0,06; 0,28]; p -Wert $< 0,001$; ABR-Verhältnis (Gelenkblutungen) 0,11 [0,03; 0,52]; $p = 0,005$].

Die Blutungsrate kann im Vergleichsarm aufgrund der kurzen Halbwertszeit im Rahmen einer Bedarfsbehandlung als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen werden.

Gegenüber der alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten zeigt sich ein positiver Effekt zugunsten der Emicizumab-Dauerprophylaxe.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der HAVEN 1-Studie unter Verwendung der EQ-5D VAS erfasst. Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn zu Behandlungswoche 25 ist patientenrelevant und wird für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (MD 9,72 [1,82; 17,62]; p-Wert = 0,017). Der Effekt lässt sich nicht als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (*Hedges' g*: 0,74 [95 %-KI 0,11; 1,37]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Haem-A-QoL, Haemo-QoL SF

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde im Rahmen der Studie HAVEN 1 für Patienten ab 18 Jahren (n = 47) mithilfe des *Haem-A-QoL*-Fragebogens sowie für Patienten unter 18 Jahren (n = 6) mit dem *Haemo-QoL SF* erhoben.

Der *Haem-A-QoL* stellt einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hämophilie-Patienten dar und besteht aus 46 Items in 10 Domänen, aus deren Mittelwert ein Gesamtscore gebildet wird. Die Domänen wie auch der Gesamtscore bilden einen Wertebereich von 0 bis 100 ab. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den *Haem-A-QoL*-Gesamtscore lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Emicizumab-Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ableiten (MD -14,01 [-22,45; -5,56]; p-Wert = 0,002). Des Weiteren zeigt sich für die fünf *Haem-A-QoL*-Domänen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Behandlung“ sowie „Gedanken über die Zukunft“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Die Effekte lassen sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenzen sowohl für den *Haem-A-QoL*-Gesamtscore (*Hedges' g*: -1,06 [95 %-KI -1,76; -0,36]), als auch für vier der fünf oben genannten statistisch signifikanten Domänen des *Haem-A-QoL* (mit Ausnahme der Domäne „Gedanken über die Zukunft“) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt. Allein auf Basis dieser Auswertung (*Hedges' g*) kann der klinisch relevante Vorteil jedoch nicht ausreichend sicher in seinem Ausmaß quantifiziert werden.

Für die Domänen „Umgang mit der Hämophilie“ sowie „Beziehungen und Partnerschaft“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Intervention und Kontrolle. Für die drei verbleibenden der insgesamt 10 Domänen des *Haem-A-QoL* lagen für weniger als 70% der Patienten Werte vor, so dass mangels Informationen zu fehlenden Werten für diese Domänen keine verwertbaren Daten abgebildet werden konnten.

Der für die Einschätzung der Lebensqualität bei Patienten unter 18 Jahren eingesetzte, altersspezifische Fragebogen *Haemo-QoL SF* lieferte keine verwertbaren Daten, da innerhalb der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme der Anteil der Patienten in dieser Altersgruppe zu gering war (4 Patienten im Interventionsarm, 2 Patienten im Vergleichsarm).

Insgesamt liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Effekt zugunsten von Emicizumab vor; dieser kann in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und der Vergleichsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime.

Thromboembolische Ereignisse, thrombotische Mikroangiopathie, Reaktion an der Injektionsstelle

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Thromboembolische Ereignisse“ sowie thrombotische „Mikroangiopathie“ zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile der Prophylaxe mit Emicizumab im Vergleich zu Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Unter der wöchentlichen subkutanen Therapie mit Emicizumab traten Ereignisse des Preferred Term (PT) „Reaktionen an der Injektionsstelle“ statistisch signifikant häufiger auf als unter einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten, die patientenindividuell unterschiedlich nach Bedarf i.v. verabreicht wurden. Die „Reaktionen an der Injektionsstelle“ sind nicht als schwerwiegende UEs einzustufen.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern liegen für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden RCT HAVEN 1 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt annualisierte Blutungsraten insbesondere für behandelte Blutungen und Gelenkblutungen statistisch signifikante, positive Effekte zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Es werden Vorteile in der ABR gesehen, die insbesondere aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Angemessenheit der eingesetzten Therapieregime (Prophylaxe vs. Bedarfbehandlung) als nicht quantifizierbar bewertet werden. Darüber hinaus lässt sich für den statistisch signifikanten Vorteil für Emicizumab im patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand keine klinische Relevanz ableiten.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigen sich für den *Haem-A-QoL*-Gesamtscore sowie für einzelne Domänen des *Haem-A-QoL* statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile unter

Emicizumab-Prophylaxe gegenüber den Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Die Vorteile sind in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar.

In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich für Emicizumab gegenüber einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für die Gesamtraten an SUE bzw. Abbrüchen aufgrund von UE weder Vor- noch Nachteile. Für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Emicizumab gegenüber der Kontrollintervention mit Bypassing-Präparaten, der jedoch als nicht schwerwiegend eingeschätzt wird. Die geringe Patientenzahl innerhalb der Studie HAVEN 1 erlaubt es allerdings derzeit nicht, eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Emicizumab vorzunehmen. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab.

In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie abbildet, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie ausschließlich positive, in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbare Effekte, die durch die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen nicht in Frage gestellt werden.

Im Ergebnis stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, das Ausmaß des Zusatznutzens für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation a)

Mit der HAVEN 1-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.

Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass die alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter und Blutungsereignissen und Blutungsrisiko nur eingeschränkt abbildet. Die Entscheidung gegen eine Routineprophylaxe und für eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten soll anhand patientenindividueller Kriterien wie dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen dem Blutungsrisiko oder Verträglichkeit erfolgen. Aus den vom pU vorgelegten Daten zur Studie HAVEN 1 geht hervor, dass nur ein geringer Teil der Patienten sich für eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat aus Gründen der Wirksamkeit oder Verträglichkeit entschieden hat. Der überwiegende Teil der Patienten im Kontrollarm hat sich gegen eine Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat aus anderen Gründen entschieden. Es ist also fraglich, inwieweit im Kontrollarm die patientenindividuelle Therapie regelhaft zum Einsatz gekommen ist. Daher bestehen deutliche Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die für die Nutzenbewertung relevante und abgebildete Teilpopulation der Studie HAVEN 1 umfasste laut Baselinekriterien sowohl Patienten, die bereits eine Immuntoleranzinduktion durchlaufen hatten, als auch Patienten, die noch keine ITT erhalten haben. Es bleibt

demnach unklar, inwiefern die eingeschlossenen Patienten tatsächlich die Patienten repräsentieren, für die eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter, Blutungsereignissen und Wirksamkeit zweckmäßig ist, da zumindest für einen Teil der Patienten eine ITT (parallel oder im Vorfeld einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten) eine Option darstellen könnte. Auch wurden in die Studie HAVEN 1 nur Patienten mit einem hohen Hemmkörpertiter ≥ 5 BE eingeschlossen.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen 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

Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA[®], als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.

Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA[®]) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.

Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.

Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die

sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten \geq 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten $<$ 12 Jahre) teilgenommen hatten.

Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA[®]-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.

Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergingen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.

Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

2.2 Anzahl der 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 aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophilieregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht von einer vollständigen Erfassung aller Patienten mit Hämophilie A im DHR ausgegangen werden. Auch ist u.a. unklar, welcher Anteil der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern für eine Routineprophylaxe in Frage kommt.

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: 5. September 2018):

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

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal, Patienten/ Betreuungspersonen (Patientenpass und Trainingsmaterial) sowie für Laborpersonal zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält spezifische Informationen zum Umgang mit thrombotischer Mikroangiopathie und Thromboembolie, zur Anwendung von Bypassing-Präparaten und zum Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2018).

Behandlungsdauer:

Bei Patienten mit schwerer Hämophilie und Hemmkörpern:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer / Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emicizumab ² (Hemlibra®)	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion			
Präparat mit Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Der Verbrauch der mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherten Humanplasmafraktion richtet sich bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Emicizumab sowie der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (aktivierter Prothrombinkomplex/ Bypassing-Präparat FEIBA) dargestellt, der zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (<6 Jahre, 6 bis <12 Jahre, 12 bis <18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85,0 kg³,

² Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.

³ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 08.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Aufgrund unterschiedlicher Körpergewichte und resultierender Verwürfe kommt es innerhalb der betrachteten Altersklassen bei Kindern und Jugendlichen zu großen Spannen hinsichtlich der Therapiekosten. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden daher für die jeweilige männliche Altersgruppe unter 18 Jahren durchschnittliche Körpergewichte von 7,8 kg (für Patienten < 1 Jahr) bzw. 21 kg (für Patienten von 5 bis < 6 Jahren), von 24 kg (für Patienten mit 6 Jahren) bzw. 42,7 kg (für Patienten mit 11 bis < 12 Jahren), von 47,6 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 73,2 kg (für Patienten im Alter von 17 bis <18 Jahren) zugrunde gelegt.

Für Emicizumab wird gemäß Fachinformation eine subkutan applizierte Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich für alle Altersklassen zugrunde gelegt. Die Initialdosis wird für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Es muss beachtet werden, dass unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra® (30 mg/ml und 150 mg/ml) nicht kombiniert werden dürfen, wenn das Gesamtvolumen für die Anwendung vorbereitet wird. Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommt die mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion FEIBA® im variablen Dosierungsregime in Frage. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich und wird daher nicht abgebildet. Da im Falle akuter Blutungen auch während der Routineprophylaxe mit Emicizumab ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz kommt, fällt diese sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in patientenindividuell unterschiedlichem Ausmaß an.

Da sowohl FEIBA®, als auch Emicizumab nach Rekonstitution nur für eine begrenzte Zeitdauer aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen von Emicizumab insbesondere bei Kindern ein besonders hoher Verwurf anfällt.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen oder Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Patienten mit einem Bedarf an 109,8 mg Emicizumab pro Behandlung diese zusammengesetzt aus zwei Durchstechflaschen mit jeweils 150mg/ml (je in 0,4ml).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro kg/KG	Dosis/Patient/Behandlungstag [mittleres Körpergewicht ³]	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab ² (Hemlibra [®])	1,5 mg	<u>Erwachsene</u> 127,5 mg [85 kg]	<u>Erwachsene</u> 1x 150mg/ml (1ml)	52	<u>Erwachsene</u> 52
		<u>12 - < 18 Jahre</u> 71,4 – 109,8 mg [47,6 – 73,2 kg]	<u>12 - < 18 Jahre</u> 1x 150mg/ml (0,7ml) – 2x 150mg/ml (0,4ml)	52	<u>12 - < 18 Jahre</u> 52 - 104
		<u>6 - < 12 Jahre</u> 36 – 64,05 mg [24 – 42,7 kg]	<u>6 - < 12 Jahre</u> 1x 150mg/ml (0,4ml) – 1x 150mg/ml (0,7ml)	52	<u>6 - < 12 Jahre</u> 52
		<u>< 6 Jahre</u> 11,7 – 31,5 mg [7,8 – 21 kg]	<u>< 6 Jahre</u> 1x 30mg/ml (1ml) – 1x 150mg/ml (0,4ml)	52	<u>< 6 Jahre</u> 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion					
Präparat mit Bypassing-Aktivität (FEIBA [®])	50 – 100 E.	patientenindividuell unterschiedlich			
E. = Einheit					

Kosten:

Der Vertrieb von mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherten Humanplasmafraktionen erfolgt überwiegend direkt an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin bzw. an das Hämophiliezentrum. Diese Praxis basiert auf einer Ausnahmeregelung im AMG (§ 47 (1) 2a). Gleichzeitig können Faktor VIII-Präparate von den Preisspannen und Preisen der Apotheken gemäß § 1 Absatz 3 Nr. 3 und 6 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ausgenommen werden. Damit fällt für diese Präparate auch kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Dies wurde in einem aktuellen Urteil des Bundessozialgerichtes bestätigt (B 6 KA 18/14 R). Da nach dem aktuellen Urteil gleichfalls die Wahl des kostengünstigeren von mehreren rechtlich zulässigen Bezugswegen für Arzneimittel unter die dem Wirtschaftlichkeitsgebot abzuleitende Verpflichtung der Leistungserbringer fällt, wurden die Kosten der mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion auf Basis des Direktvertriebes (Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer) ermittelt. Der Preis des günstigsten Präparates in der entsprechenden Wirkstärke ist angegeben.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße ⁴	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab ² (Hemlibra [®])	30 mg/ml (1ml)	3.070,80 €	1,77 €	172,10 €	2.896,93 €
	150 mg/ ml (0,4ml)	6.084,29 €	1,77 €	344,20 €	5.738,32 €
	150 mg/ ml (0,7ml)	10.604,52 €	1,77 €	602,35 €	10.000,40 €
	150 mg/ ml (1ml)	15.124,73 €	1,77 €	860,50 €	14.262,46 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße ⁴	Kosten (nach Wirkstärke) ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion		
Präparat mit Bypassing-Aktivität (FEIBA [®])	500 E.	803,25 €
	1.000 E.	1.606,50 €

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018

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, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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 Bei allen Wirkstoffen beträgt die Menge pro Packung 1 Durchstechflasche.

⁵ Die Preise setzen sich aus dem Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer zusammen.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 12. Oktober 2017, eingegangen am 12. Oktober 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. Dezember 2017 statt.

Am 27. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emicizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2018 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 28. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 6. August 2018 statt.

Mit Schreiben vom 6. August 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. August 2018 übermittelt.

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 11. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. August 2018 28. August 2018 4. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



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

Vom 20. September 2018

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

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

Emicizumab

Beschluss vom: 20. September 2018
In Kraft getreten am: 20. September 2018
BAnz AT 19.11.2018 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- c) 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.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

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

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

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

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

Studie HAVEN 1	Emicizumab Routineprophylaxe			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Emicizumab vs. Bedarfs- behandlung mit Bypassing- Präparaten
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 25 MW ^d (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Woche 25 MW ^d (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Morbidität							
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^f	29	72,7 (20,3)	10,7 (17,2) ^g	16	78,4 (13,6)	-2,0 (15,0) ^g	9,72 [1,82; 17,62]; 0,017 Hedges' g: 0,74 [0,11; 1,37] ^h
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haem-A-QoL ^{i,j}	25	38,1 (18,0)	-10,7 (14,1) ^g	14	45,1 (15,8)	2,5 (8,6) ^g	-14,01 [-22,45; -5,56]; 0,002 Hedges' g: -1,06 [-1,76; -0,36] ^h
körperliche Gesundheit	25	52,41 (21,03)	-19,80 (21,82) ^g	14	57,19 (20,81)	0,36 (16,46) ^g	-21,55 [-35,22; -7,89]; 0,003 Hedges' g: -1,01 [-1,71; -0,32] ^h
Gefühle	25	18,51 (24,97)	-14,83 (4,09)	14	41,07 (30,59)	6,70 (5,46)	-21,52 [-35,38; -7,67]; 0,003 Hedges' g: -1,00 [-1,69; -0,30] ^h
Einstellung zu sich selbst	25	28,65 (23,43)	-12,90 (3,49)	14	53,21 (19,96)	3,93 (4,82)	-16,83 [-28,92; -4,74]; 0,008 Hedges' g: -0,89 [-1,58; -0,21] ^h

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

Studie HAVEN 1 Endpunktkategorie Endpunkt	Emicizumab Routineprophylaxe		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Emicizumab vs. Bedarfs- behandlung mit Bypassing- Präparaten
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	34	29 (85,3) ⁿ	18	9 (50,0) ⁿ	---
SUE	34	4 (11,8) ⁿ	18	4 (22,2) ⁿ	0,53 [0,15; 1,87]; 0,401 ^o
Abbruch wegen UE	34	2 (5,9)	18	0 (0)	- ^p ; 0,400 ^o
thromboembolische Ereignisse	34	1 (2,9)	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 7,97]; 0,735 ^o
thrombotische Mikroangiopathie	34	1 (2,9)	18	0 (0)	- ^p ; 0,568 ^o
Reaktion an der Injektionsstelle (PT)	34	8 (23,5)	18	0 (0)	9,23 [0,56; 151,30] ^q 0,025 ^o

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: beobachtete ABR (Effekt und KI bzw. Quartile) aus Studienbericht

c: Effekt, KI und p-Wert: Generalisiertes lineares Modell mit negativ binomial verteilter Zielvariable – stratifiziert nach Anzahl an Blutungen vor Studieneintritt – Daten aus dem Studienbericht

d: Ergebnis aus ANCOVA, sofern nicht anders angegeben

e: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Baselinewerte und Interaktion von Baselinewerten und Behandlung.

f: Die VAS des EQ-5D erfasst den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten und kann einen Wertebereich von 0 bis 100 annehmen. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.

g: Werte der beobachteten Population zu Studienende, Mittelwert (Standardabweichung)

h: eigene Berechnung des IQWiG

i: Bei dem Haem-A-QoL handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hämophilie-Patienten. Er besteht aus 46 Items in 10 Domänen, aus deren Mittelwert ein Gesamtscore gebildet wird. Die Domänen wie auch der Gesamtscore bilden einen Wertebereich von 0 bis 100 ab. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

j: Für Patienten ≥ 18 Jahre wurde der krankheitsspezifische Fragebogen Haem-A-QoL verwendet. In der Studie HAVEN 1 waren 31 Patienten im Interventionsarm und 16 Patienten im Vergleichsarm ≥ 18 Jahre.

k: Für diese Domäne liegen für weniger als 70 % der erwachsenen Patienten Werte vor. Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht entnehmen, ob die fehlenden Werte darauf zurückzuführen sind, dass die Patienten die Fragen dieser Domäne nicht beantwortet haben oder, ob sie angegeben haben, dass diese Fragen für sie nicht zutreffen (Antwortoption: „not applicable“).

l: Für Patienten < 18 Jahre wurde der Fragebogen Haemo-QoL SF verwendet.

m: Die Daten werden übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht dargestellt, da der Anteil der Patienten < 18 Jahre zu gering war (4 Patienten im Interventionsarm und 2 Patienten im Vergleichsarm).

n: schwerwiegende Blutungen sind enthalten (MedDRA SMQ Blutungen: N/n: 34/1 vs. 18/2), nicht schwerwiegende Blutungen wurden nicht als UEs erfasst

o: eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)

p: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ

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

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

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

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

ca. 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁶:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

⁶ Die Preise der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emicizumab ^{7, 8} (Hemlibra®)	Erwachsene	741.647,92 €
	12 - < 18 Jahre	520.020,80 € - 596.785,28 €
	6 - < 12 Jahre	298.392,64 € - 520.020,80 €
	< 6 Jahre	150.640,36 € - 298.392,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion		
Präparat mit Bypassing-Aktivität (Feiba®)	patientenindividuell unterschiedlich	

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁷ Die Kosten stellen die kontinuierliche Gabe in der Erhaltungsphase dar.

⁸ Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 20. September 2018

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

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Emicizumab wie folgt ergänzt:

Emicizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt:
Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- b) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

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

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

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studie HAVEN 1 Endpunktkategorie Endpunkt	Emicizumab Routinephylaxe		Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten		Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten		
	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	N ^a	ABR, MW [95 %-KI]	ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert		
Morbidität							
Jährliche Blutungsrate							
behandelte Blutungen	35	3,5 [0,83; 9,46] ^b	18	26,2 [17,17; 38,37] ^b	0,13 [0,06; 0,28]; < 0,001 ^c		
Gelenkblutungen	35	1,0 [0,03; 5,57] ^b	18	8,1 [3,55; 15,95] ^b	0,11 [0,03; 0,52]; 0,005 ^c		
alle Blutungen (ergänzend dargestellt)	35	6,3 [2,37; 13,45] ^b	18	30,8 [20,89; 43,76] ^b	0,20 [0,10; 0,38]; < 0,001 ^c		
Zielgelenkblutungen (ergänzend dargestellt)	35	0,4 [0,00; 4,48] ^b	18	6,2 [2,32; 13,34] ^b	0,05 [0,01; 0,23]; < 0,001 ^c		
Studie HAVEN 1 Endpunktkategorie Endpunkt	Emicizumab Routinephylaxe			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten		Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche ²⁵ MW ^d (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche ²⁵ MW ^d (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	29	72,7 (20,3)	10,7 (17,2) ^g	16	78,4 (13,6)	-2,0 (15,0) ^g	9,72 [1,82; 17,62]; 0,017 Hedges' g: 0,74 [0,11; 1,37] ^h
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Haem-A-QoL ^{h, i}	25	38,1 (18,0)	-10,7 (14,1) ^g	14	45,1 (15,8)	2,5 (8,6) ^g	-14,01 [-22,45; -5,56]; 0,002 Hedges' g: -1,06 [-1,76; -0,36] ^h
körperliche Gesundheit	25	52,41 (21,03)	-19,80 (21,82) ^g	14	57,19 (20,81)	0,36 (16,46) ^g	-21,55 [-35,22; -7,89]; 0,003 Hedges' g: -1,01 [-1,71; -0,32] ^h
Gefühle	25	18,51 (24,97)	-14,83 (4,09)	14	41,07 (30,59)	6,70 (5,46)	-21,52 [-35,38; -7,67]; 0,003 Hedges' g: -1,00 [-1,69; -0,30] ^h
Einstellung zu sich selbst	25	28,65 (23,43)	-12,90 (3,49)	14	53,21 (19,96)	3,93 (4,82)	-16,83 [-28,92; -4,74]; 0,008 Hedges' g: -0,89 [-1,58; -0,21] ^h
Sport & Freizeit ^k	Keine verwertbaren Daten ^k						
Arbeit und Schule	15	Keine verwertbaren Daten ^k					



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

Studie HAVEN 1 Endpunktkategorie Endpunkt	Emicizumab Routineprophylaxe		Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten		Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	34	29 (85,3) ⁿ	18	9 (50,0) ⁿ	-
SUE	34	4 (11,8) ⁿ	18	4 (22,2) ⁿ	0,53 [0,15; 1,87]; 0,401 ^o
Abbruch wegen UE	34	2 (5,9)	18	0 (0)	- ^p ; 0,400 ^o
thromboembolische Ereignisse	34	1 (2,9)	18	1 (5,6)	0,53 [0,04; 7,97]; 0,735 ^o
thrombotische Mikroangiopathie	34	1 (2,9)	18	0 (0)	- ^p ; 0,568 ^o
Reaktion an der Injektionsstelle (PT)	34	8 (23,5)	18	0 (0)	9,23 [0,56; 151,30] ^q ; 0,025 ^o

- a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- b: beobachtete ABR (Effekt und KI bzw. Quartile) aus Studienbericht
- c: Effekt, KI und p-Wert: Generalisiertes lineares Modell mit negativ binomial verteilter Zielvariable – stratifiziert nach Anzahl an Blutungen vor Studieneintritt – Daten aus dem Studienbericht
- d: Ergebnis aus ANCOVA, sofern nicht anders angegeben
- e: Effekt, KI und p-Wert: ANCOVA der Änderungen von Studienbeginn zu Studienende, adjustiert bezüglich Baselinewerte und Interaktion von Baselinewerten und Behandlung.
- f: Die VAS des EQ-5D erfasst den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten und kann einen Wertebereich von 0 bis 100 annehmen. Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.
- g: Werte der beobachteten Population zu Studienende, Mittelwert (Standardabweichung)
- h: eigene Berechnung des IQWiG



- i: Bei dem Haem-A-QoL handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hämophilie-Patienten. Er besteht aus 46 Items in 10 Domänen, aus deren Mittelwert ein Gesamtscore gebildet wird. Die Domänen wie auch der Gesamtscore bilden einen Wertebereich von 0 bis 100 ab. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- j: Für Patienten ≥ 18 Jahre wurde der krankheitsspezifische Fragebogen Haem-A-QoL verwendet. In der Studie HAVEN 1 waren 31 Patienten im Interventionsarm und 16 Patienten im Vergleichsarm ≥ 18 Jahre.
- k: Für diese Domäne liegen für weniger als 70 % der erwachsenen Patienten Werte vor. Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht entnehmen, ob die fehlenden Werte darauf zurückzuführen sind, dass die Patienten die Fragen dieser Domäne nicht beantwortet haben oder, ob sie angegeben haben, dass diese Fragen für sie nicht zutreffen (Antwortoption: „not applicable“).
- l: Für Patienten < 18 Jahre wurde der Fragebogen Haemo-QoL SF verwendet.
- m: Die Daten werden übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht dargestellt, da der Anteil der Patienten < 18 Jahre zu gering war (4 Patienten im Interventionsarm und 2 Patienten im Vergleichsarm).
- n: schwerwiegende Blutungen sind enthalten (MedDRA SMQ Blutungen: N/n: 34/1 vs. 18/2), nicht schwerwiegende Blutungen wurden nicht als UEs erfasst
- o: eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)
- p: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ
- q: eigene Berechnung des IQWiG, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

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

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

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

ca. 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emicizumab ^{2,3} (Hemlibra®)	Erwachsene	741 647,92 €
	12 – < 18 Jahre	520 020,80 € – 596 785,28 €
	6 – < 12 Jahre	298 392,64 € – 520 020,80 €
	< 6 Jahre	150 640,36 € – 298 392,64 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion

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

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

³ Im Fall akuter Blutungen während der Routinephylaxe mit Emicizumab kommt gegebenenfalls eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Präparat mit Bypassing-Aktivität (Feiba®)	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

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

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. März 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Emicizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. August 2018 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Patienten-gruppen"

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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab

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:** 01.04.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.07.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.07.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348)

- [Modul 1 \(380,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2360/2018-03-27_Modul1_Emicizumab.pdf)
- [Modul 2 \(322,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2361/2018-03-27_Modul2_Emicizumab.pdf)
- [Modul 3 \(593,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2362/2018-03-27_Modul3A_Emicizumab.pdf)
- [Modul 4 \(9,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2363/2018-03-27_Modul4A_Emicizumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,0 MB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2365/2018-04-01_Info)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>

02.07.2018

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Emicizumab (Hemlibra®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren wie dem Hemmkörper-Titer,

- eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten in höherer Dosis

und/oder

- eine Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

Stand der Information: Dezember 2017

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 02.07.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(724,0 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2364/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-348.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.07.2018
- Mündliche Anhörung: 06.08.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>

02.07.2018

[\(155,5 kB, Word\)](#)http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc

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 Ärztegesellschaften 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 **23.07.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Emicizumab%20-%202018-04-01-D-348>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Emicizumab - 2018-04-01-D-348*). 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 wird am 06.08.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als [RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6.08.2018 um 11:00 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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	23.07.2018
Octapharma GmbH	13.07.2018
Bayer Vital GmbH	16.07.2018
Novo Nordisk Pharma GmbH	17.07.2018
Spark Therapeutics	20.07.2018
CSL Behring GmbH	20.07.2018
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	20.07.2018
Shire Deutschland GmbH	20.07.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.07.2018
Prof. Oldenburg (Universitätsklinik Bonn)	23.07.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.07.2018
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH - Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung	23.07.2018

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						
Knoerzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wagle, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dünzinger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lamprecht, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Octapharma GmbH						
Helmich, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Moll, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH						
Gabriel, Fr. Dr.						
Dintsios, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Bassus, Hr. Dr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Kiencke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
CSL Behring GmbH						
Neudörfer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Krug, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Reichert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Zucca, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Shire Deutschland GmbH						
Turecek, Hr. PD Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Keßel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Oldenburg (Universitätsklinik Bonn)						
Oldenburg, Hr. Prof. Dr	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Pöttsch, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GTH - Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung						
Klamroth, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	23. Juli 2018
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)
Nicht zutreffend	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Stellungnahme adressiert mehrere Punkte aus dem IQWiG Bericht zur Nutzenbewertung von Emicizumab, die aus Sicht der Roche Pharma AG durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung gewürdigt werden sollten. Hierbei handelt es sich um:</p> <p>1. Vorteile von Emicizumab im Vergleich zu aktuellen Therapiestandards.....44</p> <p>2. Evidenz zur Wirksamkeit von Emicizumab.....45</p> <p>3. Intraindividuellem Vergleich47</p> <p>4. Adjustierter indirekter Vergleich.....57</p> <p>5. Kosten59</p> <p>6. Weitere Anmerkungen.....60</p>	
	<p>II. Vorteile von Emicizumab im Vergleich zu aktuellen Therapiestandards</p> <p>Das Dossier für die frühe Nutzenbewertung von Emicizumab in der Indikation Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern zeigt eindrücklich</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Vorteile von Emicizumab im Vergleich zu den bisherigen Therapiestandards. Emicizumab ist als erster therapeutische Antikörper, der die Wirkung von Faktor VIII ersetzt, eine bedeutsame Neuentwicklung und zeichnet sich durch folgende Eigenschaften zusätzlich aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • signifikante Reduktion relevanter Blutungen bei Kindern und Erwachsenen, • erste subkutane Applikation anstatt intravenöser Gabe, • einmal wöchentliche Gabe anstatt bis zu zweimal täglicher Applikation, • gute Verträglichkeit. <p>Die Effekte wurden im Vergleich zu beiden im Versorgungsalltag in Deutschland relevanten Therapieregimen (Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit aPCC) aufgezeigt.</p>	<p>als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
S. 5	<p>III. Evidenz zur Wirksamkeit von Emicizumab</p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass der pU „<i>keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt</i>“.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) gemäß der Festlegung</p>	<p>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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

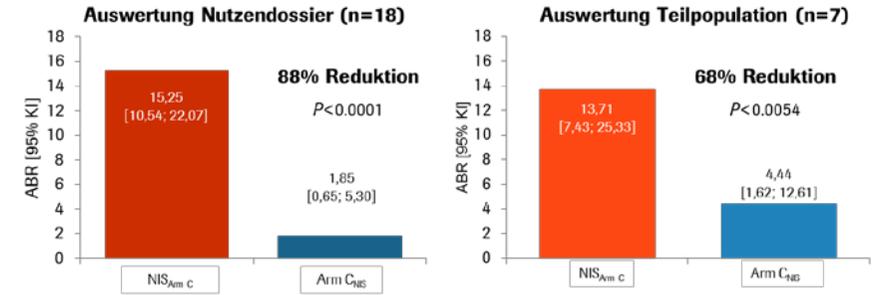
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>des G-BAs lautet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis <p>und / oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) <p>Die Roche Pharma AG stimmt zu, dass ein Zusatznutzen für die Patienten im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung gezeigt werden sollte.</p> <p>Das Studienprogramm von Emicizumab berücksichtigt beide im Versorgungsalltag vorkommende Behandlungsregime (Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe) als Bausteine der Evidenz. Die bedeutsamen Vorteile von Emicizumab im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung werden im randomisierten kontrollierten Teil der HAVEN 1 gezeigt. Diese randomisiert kontrollierte Studie zeigt für Emicizumab neben der erwarteten Reduktion der Blutungsrate eine signifikant verbesserte Lebensqualität bei vergleichbar guter Verträglichkeit.</p> <p>Der bedeutsame Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der als ZVT definierten prophylaktischen Behandlung wird in verschiedenen Analysen (intraindividuelle Vergleich, adjustierter</p>	<p>getroffen.</p> <p>Die Nutzenbewertung basiert u.a. auf der direkt vergleichenden Zulassungsstudie HAVEN 1. Dabei handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern über einen Zeitraum von 6 Monaten vergleicht. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Hemmkörpern und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)) in der Krankheitsgeschichte. [...]</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indirekter Vergleich und historischer Vergleich) nachgewiesen. Alle Ergebnisse, insbesondere die signifikante Reduktion behandlungsbedürftiger Blutungen, zeigen die Überlegenheit von Emicizumab und dies mit bedeutsamer und überzeugender Effektgröße. Der Nachweis wurde sowohl für Kinder als auch Erwachsene erbracht. Die Kritikpunkte des IQWiG bezüglich der Evidenz gegenüber der prophylaktischen Therapie, insbesondere des intraindividuellen und des adjustierten indirekten Vergleiches, werden im anschließenden Abschnitt adressiert.</p> <p>Fazit:</p> <p>Emicizumab deckt für die Patienten im Anwendungsgebiet den therapeutischen Bedarf einer effektiven prophylaktischen Therapie mit geringer Belastung.</p> <p>Die Gesamtheit der Evidenz zeigt gleichermaßen signifikante Vorteile gegenüber dem bisherigen Standard der Behandlung in der Hämophilie A mit Hemmkörpern, insbesondere auch gegenüber der vom G-BA definierten ZVT.</p>	
	<p>IV. Intraindividueller Vergleich</p> <p><i>Teilpopulation mit formal therapietreuer aPCC-Prophylaxe</i></p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung des intraindividuellen</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>Vergleiches unter anderem zu folgenden Schlussfolgerungen: <i>„[...] Vor dem Hintergrund, dass der Großteil der Patienten in beiden vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat, sind die in der Studie BH29768 erreichten Blutungsraten nicht interpretierbar.“</i> <i>„[...] Da die prophylaktische Behandlung nicht adäquat war, sind die Blutungsraten möglicherweise höher als unter einer angemessenen Behandlung. Dadurch würde der Unterschied zu den Blutungsraten unter einer Behandlung mit Emicizumab erhöht, was eher zu einer Überschätzung des Effekts von Emicizumab führen würde.“</i></p> <p>Die Roche Pharma AG hat für die Stellungnahme eine ergänzende Auswertung der Patienten vorgenommen, die innerhalb der NIS (BH29768) als formal therapietreu folgendermaßen definiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80 % der Applikationen mit korrekter Dosierung und • ≥ 80 % der Applikationen mit korrekter Frequenz in Bezug auf die jeweilig initial verschriebene Dosis und Frequenz. <p>Diese Patienten werden im Folgenden als Teilpopulation bezeichnet. Die Patientenzahl, die für den intraindividuellen Vergleich zur Verfügung steht, reduziert sich dadurch in der jeweiligen Teilpopulation auf insgesamt 7 Jugendliche und</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche.</p> <p>[...]</p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>Erwachsene, die in die HAVEN 1 eingeschlossen wurden und auf 6 Kinder, die in die HAVEN 2 übergegangen sind. Diese Teilpopulationen sind im Hinblick auf ihre demographischen und erkrankungsspezifischen Charakteristika im Wesentlichen gut vergleichbar (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 im Anhang).</p> <p>Im Vergleich zu den im Dossier dargestellten Auswertungen, die auf allen Patienten (n = 18 (HAVEN 1) bzw. n = 13 (HAVEN 2)) mit der vom G-BA definierten ZVT unabhängig von den oben angesprochenen Kriterien beruhen, zeigen die intraindividuellen Vergleiche der Teilpopulationen in der HAVEN 1 (Arm C) und HAVEN 2 nur sehr geringe Unterschiede. Das gilt für die im Dossier als Hauptanalysen dargestellten Blutungsereignisse „Alle Blutungen“, „behandelte Blutungen“ und „Gelenkblutungen“. Diese drei Blutungsarten sind die bedeutsamsten Blutungsereignisse, da sie neben der Anzahl der Blutungen auch den Ort und den Schweregrad der Blutung beschreiben. Im IQWiG Rapid Report zur Hämophilie sind diese drei Parameter als relevante Operationalisierungen erwähnt (1).</p> <p>Im Folgenden werden die Ergebnisse der Zusatzauswertung genauer beschrieben:</p> <p><u>HAVEN 1 (Arm C)</u></p> <p>Die Blutungsraten unter aPCC-Prophylaxe der im Dossier</p>	<p>unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgewerteten Population (NIS_{Arm C}) waren vergleichbar mit den Blutungsraten der Teilpopulation (siehe Tabelle 1 im Anhang).</p> <p>Die Analyse des ABR-Verhältnisses der Teilpopulation zeigt, dass das Ausmaß der Blutungsreduktion unter Emicizumab-Prophylaxe auf einem vergleichbaren Niveau ist wie das der im Dossier analysierten Population (Arm C_{NIS}). In der Teilpopulation wurden folgende Reduktionen der ABR erreicht (im Vergleich (vs.) zur im Dossier ausgewerteten Population; Abbildung 1, Tabelle 1 im Anhang) (2, 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Blutungsepisoden: 74 % (vs. 84 %) • behandelte Blutungsepisoden: 68 % (vs. 88 %) • Gelenkblutungsepisoden: 88 % (vs. 94 %) <p>1.</p>  <p>Abbildung 1 Behandelte Blutungen der Patienten in den intraindividuellen</p>	

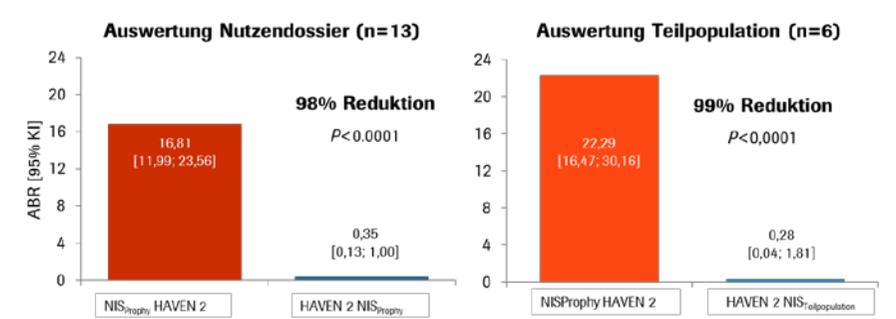
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Vergleichen bei Jugendlichen/Erwachsenen (HAVEN 1) (2, 3)</p> <p><u>HAVEN 2</u></p> <p>Analog zur Vorgehensweise bei den Jugendlichen und Erwachsenen wurde mit den Daten der Kinder vorgegangen (siehe Abbildung 2, Tabelle 2 im Anhang).</p> <p>In der Teilpopulation wurden folgende Reduktionen der ABR erreicht (im Vergleich zur im Dossier ausgewerteten Population; Abbildung 2, Tabelle 2 im Anhang) (2, 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Blutungsepisoden: 90 % (vs. 84 %) • behandelte Blutungsepisoden: 99 % (vs. 98 %) • Gelenkblutungsepisoden: 98 % (vs. 98 %) <p>2.</p>  <p>Auswertung Nutzendossier (n=13)</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>ABR (95% KI)</th> </tr> <tr> <td>NIS_{Prophy} HAVEN 2</td> <td>16,81 [11,99; 23,56]</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 2 NIS_{Prophy}</td> <td>0,35 [0,13; 1,00]</td> </tr> </table> <p>98% Reduktion $P < 0,0001$</p> <p>Auswertung Teilpopulation (n=6)</p> <table border="1"> <tr> <th>Group</th> <th>ABR (95% KI)</th> </tr> <tr> <td>NIS_{Prophy} HAVEN 2</td> <td>22,29 [16,47; 30,16]</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 2 NIS_{Teilpopulation}</td> <td>0,28 [0,04; 1,81]</td> </tr> </table> <p>99% Reduktion $P < 0,0001$</p>	Group	ABR (95% KI)	NIS _{Prophy} HAVEN 2	16,81 [11,99; 23,56]	HAVEN 2 NIS _{Prophy}	0,35 [0,13; 1,00]	Group	ABR (95% KI)	NIS _{Prophy} HAVEN 2	22,29 [16,47; 30,16]	HAVEN 2 NIS _{Teilpopulation}	0,28 [0,04; 1,81]	
Group	ABR (95% KI)													
NIS _{Prophy} HAVEN 2	16,81 [11,99; 23,56]													
HAVEN 2 NIS _{Prophy}	0,35 [0,13; 1,00]													
Group	ABR (95% KI)													
NIS _{Prophy} HAVEN 2	22,29 [16,47; 30,16]													
HAVEN 2 NIS _{Teilpopulation}	0,28 [0,04; 1,81]													

Abbildung 2 Behandelte Blutungen der Patienten in den intraindividuellen

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>Vergleichen bei Kindern (HAVEN 2) (2, 4)</p> <p>Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Teilpopulation mit der Auswertung der Population im Dossier bestätigt die Annahme, dass alle Patienten des im Dossier durchgeführten intraindividuellen Vergleichs eine adäquate patientenindividuell optimale prophylaktische Therapie im Rahmen der NIS erhalten haben.</p> <p>Fazit:</p> <p>Auch bei Einschränkung des intraindividuellen Vergleichs auf die Teilpopulation, die im Vergleich zur initial verschriebenen Dosis und Frequenz eine formal therapietreue aPCC-Prophylaxe innerhalb der NIS erhalten hat, sind die Ergebnisse mit der im Dossier enthaltenen Auswertung konsistent und damit belastbar zu interpretieren:</p> <p>3. Bei der Analyse aller Blutungsepisoden, behandelter Blutungsepisoden und Gelenkblutungsepisoden wurde im Wesentlichen sehr ähnliche und nur in einem Fall eine niedrigere Blutungsrate unter formal therapietreuer APCC-Prophylaxe beobachtet.</p> <p>4. In der Teilpopulation wurden unter Emicizumab-Prophylaxe stets signifikante und bedeutsame Reduktionen der</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>Blutungsraten erreicht, die mit den Ergebnissen der im Dossier analysierten Population vergleichbar sind.</p> <p>Die Berücksichtigung der weiteren 11 (Jugendliche und Erwachsene) bzw. 7 Patienten (Kinder) ist gerechtfertigt und die Darstellung der 18 bzw. 13 Patienten relevant. Damit können die Ergebnisse zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Insgesamt sind die Reduktionen der Blutungsraten in beiden hier dargestellten Betrachtungen auf einem Niveau, welches bisher im Rahmen einer klinischen Studie in der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern noch nicht gezeigt werden konnte.</p> <p>Methodische Aspekte intraindividuellen Vergleich</p> <p>Der intraindividuelle Vergleich (in der Bewertung des IQWiG als Vorher-nachher Vergleich bezeichnet) wird vom IQWiG als nicht geeignet angesehen, einen Zusatznutzen von Emicizumab im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten abzuleiten.</p> <p>Intraindividuelle Vergleiche bilden die Basis einer ganzen Klasse von Studiendesigns, die höchste Evidenz auf Studienebene erlauben (Cross-over Trials). Diese Studiendesigns bieten hinsichtlich benötigter Fallzahl und guter Präzision bei wenigen Patienten große Vorteile. Diesen stehen Nachteile wie (1) Eignung nur bestimmter Indikationen, und (2) Carry-Over-Effekte gegenüber</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>(5). Da es sich bei der vorgelegten Evidenz des intraindividuellen Vergleiches lediglich um eine Annäherung an ein klassisches Cross-Over-Design handelt, kommen als ergänzende Schwierigkeiten noch die (3) Vergleichbarkeit der Studienbedingungen zwischen NIS und RCT hinzu. Schließlich muss (4) sichergestellt sein, dass alle Patienten in die Analyse eingehen, die auch in beiden Studienteilen beobachtet wurden.</p> <p>Die Bedeutung dieser vier Aspekte soll im Folgenden beleuchtet werden:</p> <p>(1)Die Hämophilie A ist eine geeignete Indikation für intraindividuelle Vergleiche: Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, die auf einer genetischen Veränderung beruht. Eine Verbesserung der klinischen Situation dieser Patienten ist daher nicht zu erwarten und eine Verschlechterung ist nicht mehr möglich, da die Hemmkörperbildung bereits stattgefunden hat.</p> <p>(2)Carry-Over-Effekte spielen für diese Analysen keine Rolle. Dies ist in der Berechnung des Endpunktes begründet. Die ABR wurde als Rate von Blutungen über die gesamte Beobachtungszeit berechnet. Daher sind Carry-Over-Effekte, die im Laufe der Beobachtungsdauer ohnehin immer unwahrscheinlicher werden, bei der Bewertung des intraindividuellen Vergleiches vernachlässigbar. Carry-Over-Effekte für Verträglichkeitsendpunkte wären, für den</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>unwahrscheinlichen Fall ihres Auftretens, zuungunsten von Emicizumab und somit konservativ in der Schätzung des Effekts.</p> <p>(3)Die Vergleichbarkeit der Studienbedingungen von NIS und RCT ist gegeben. Diese Aussage wurde basierend auf der Prüfung folgender Kriterien getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Per Design vergleichbare Patientenpopulation in beiden Studienteilen: Patienten fungierten als ihre eigenen Kontrollen; somit besteht keine Gefahr einer systematischen Verzerrung aufgrund von Ungleichheiten in den Populationen. ii. Operationalisierung und Erhebung der Endpunkte: Blutungen wurden sowohl in der NIS als auch in den HAVEN-Studien von den Patienten über ein mobiles elektronisches Handgerät mit dem validierten Fragebogen BMQ (Bleed/ Medication Questionnaire) erfasst, welcher nach den Richtlinien der FDA (Food and Drug Administration) für die elektronische Aufzeichnung von Daten (21 Code of Federal Regulations, Part 11) entwickelt wurde (6). Somit wurde eine sichere und akkurate Erhebung der Daten ermöglicht. Die Art der Blutungen wurde anhand von klar definierten Regeln/Kriterien (7), die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, objektiv erhoben und 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>ausgewertet. Die Erhebung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren.</p> <p>iii. Interne Konsistenz der Ergebnisse zwischen Patienten der Teil- und der Dossierpopulation: Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des intraindividuellen Vergleiches wurden die Blutungsraten im Dossier für alle Patienten mit aus Sicht des G-BA geeigneter ZVT ausgewertet. Zusätzlich wurde jetzt auch die Teilpopulation untersucht. Das Ausmaß der Blutungen und der Blutungsreduktion ist sowohl bei den Kindern als auch bei den Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar mit dem Ausmaß der im Dossier dargestellten Gesamtpopulation (Tabelle 1, Tabelle 2 im Anhang).</p> <p>(4) Alle Patienten, die der vom G-BA definierten ZVT entsprechen und sowohl in der NIS als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 behandelt wurden, sind in den Vergleich eingegangen. Die Szenarien, die sich aus den Kommentaren des IQWiG ergaben, sind Teilmengen dieser Population, die der Prüfung der Robustheit der Annahmen (s. 3iii) dienen.</p> <p>Fazit: Der prospektiv geplante intraindividuelle Vergleich ist keine RCT im</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>nicht genau hervorgehe, ob es sich dabei um „alle Blutungen“ oder „behandelte Blutungen“ handelt.</p> <p>Die Roche Pharma AG ist bei ihren Berechnungen von behandelten Blutungen ausgegangen und begründet dies für beide Studien wie folgt:</p> <p>Für die Studie ProFEIBA ist folgende Beschreibung aus dem öffentlich verfügbaren Studienprotokoll zu entnehmen:</p> <p>„<i>The primary efficacy criterion is the prevention of relevant bleeds. This will be defined as a significant reduction in the number of bleeds during the 6-month Prophylaxis period as compared with the 6-month On-demand period.</i>“⁽⁸⁾. <i>Relevant bleeds</i> werden unter den sekundären Endpunkten weiter definiert als Blutungen, die eine Behandlung notwendig machen (<i>Relevant bleeds (requiring treatment)</i>)⁽⁸⁾. Eine klare Klassifizierung der berichteten Blutungen als behandelte Blutungen kann somit vorgenommen werden.</p> <p>Für die Studie PROOF ist der Publikation zu entnehmen, dass 3 (17,6 %) von 17 Patienten (ITT-Population) im Prophylaxe-Arm keine Blutungen hatten. Vierzehn Patienten haben aufgrund einer Blutungsepisode mindestens eine Infusion erhalten (9, 10). Somit kann davon ausgegangen werden, dass die dargestellte Blutungsrate, basierend auf der ITT-Population, für die behandelten Blutungen berichtet wurde.</p>	<p>Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p> <p>Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsrate (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p>[...]</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit:</p> <p>Aus den öffentlich verfügbaren Quellen zu den im indirekten Vergleich verwendeten Studien PROOF und ProFEIBA lässt sich eindeutig schließen, dass die Blutungsrate für behandelte Blutungsereignisse berichtet wurde. Die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse sind belastbar und zeigen einen Vorteil für Emicizumab im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC.</p>	
S. 37	<p>VI. Kosten</p> <p>Zu diesem Thema kommentiert das IQWiG wie folgt:</p> <p><i>„[...] In der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate in höherer Dosis angegeben. Der pU setzt jeweils den höchsten Wert der Dosisempfehlungen sowie die höchste Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr für seine Kostenberechnung an. Alternativ könnte der Verbrauch auf Basis einer Spanne bestehend aus der minimalen und maximalen Dosierempfehlung gemäß Fachinformation verwendet werden. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die berechneten Jahrestherapiekosten im oberen Bereich der daraus resultierenden Spanne liegen. Dieses Vorgehen wird der Neuberechnung</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zugrunde gelegt.“</i></p> <p>Die Roche Pharma AG bestätigt die Annahme, dass von dem oberen Bereich der Spanne der möglichen FVIII-Dosierung auszugehen ist. Eine Definition der FVIII-Therapie in höherer Dosis ist weder in Leitlinien noch in Fachinformationen der jeweiligen Präparate enthalten. In einem Beratungsgespräch hat der G-BA zu dieser Frage eine Abweichung von den bisherigen Verfahren in der Hämophilie A durch die Besonderheit der FVIII-Hemmkörper als plausibel empfunden (11).</p>	
	<p>VII. Weitere Anmerkungen</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme wird eine Aktualisierung des Studienberichtes zur Zulassungsstudie HAVEN 1 (BH29884) beigefügt, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht zur Verfügung stand (12).</p> <p>Im Zuge der Aktualisierung wurde der Datenschnitt vom September 2017 ergänzt. Da dieser Datenschnitt bereits für die im Dossier eingereichten Analysen verwendet wurde, liefert der aktualisierte Studienbericht keine neue, zusätzliche zu der im Nutzendossier dargestellten Evidenz.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Tabelle 1 Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Erwachsene/Jugendliche)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm C _{NIS} N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm C _{NIS} N = 7
Alle Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	25,22 [18,06; 35,22]	3,98 [1,94; 8,19]	32,15 [18,95; 54,55]	8,39 [3,65; 19,29]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,16 [0,07; 0,34]		0,26 [0,10; 0,71]	
p-Wert	< 0,0001		0,0080	
Behandelte Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	15,25 [10,54; 22,07]	1,85 [0,65; 5,30]	13,71 [7,43; 25,33]	4,44 [1,62; 12,16]
ABR-Verhältnis	0,12 [0,05; 0,32]		0,32 [0,15; 0,72]	
p-Wert	< 0,0001		0,0054	
Gelenkblutungsepisoden				
ABR [95% KI]	3,04 [1,00; 9,23]	0,17 [0,06; 0,52]	4,43 [0,75; 26,15]	0,54 [0,21; 1,38]
ABR-Verhältnis	0,06 [0,02; 0,15]		0,12 [0,03; 0,56]	
p-Wert	< 0,0001		0,0065	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle:** (3)

Tabelle 2 Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Kinder)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 13	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 6
Alle Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	29,91 [18,94; 47,25]	4,69 [2,20; 10,00]	45,98 [28,36; 74,54]	4,79 [2,03; 11,29]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,16 [0,07; 0,36]		0,10 [0,04; 0,26]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Behandelte Blutungsepisoden				
ABR [95% KI]	16,81 [11,99; 23,56]	0,35 [0,13; 1,00]	22,29 [16,47; 30,16]	0,28 [0,04; 1,81]
ABR-Verhältnis	0,02 [0,01; 0,06]		0,01 [0,00; 0,07]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Gelenkblutungsepisoden				
ABR [95% KI]	6,92 [4,27; 11,23]	0,15 [0,04; 0,51]	7,90 [4,04; 15,46]	0,15 [0,03; 0,87]
ABR-Verhältnis	0,02 [0,01; 0,08]		0,02 [0,00; 0,13]	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle:** (4)

Tabelle 3 Patientencharakteristika – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Erwachsene/Jugendliche)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm C _{NIS} N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm C _{NIS} N = 7
Geschlecht				
n	18	18	7	7
Männlich, n (%)	18 (100)	18 (100)	7 (100)	7 (100)
Alter (Jahre)				
n	18	18	7	7
Mittelwert (SD)	29,0 (17,5)	29,7 (17,5)	27,4 (16,1)	28,3 (16,1)
Median	23,5	24,0	22,0	22,0
Min – Max	12 – 66	12 – 67	14 – 58	15 – 59
Gewicht (kg)				
n	16	18	7	7
Mittelwert (SD)	68,8 (17,5)	69,3 (17,4)	72,5 (17,2)	74,7 (18,3)
Median	69,9	70,5	76,0	72,0
Min – Max	40 – 95,6	40 – 95	40 – 90	41 – 95
Abstammung (Anzahl; %)				
n	18	18	7	7
Amerikanische Ureinwohner	0	0	0	0
Asiatisch	4 (22,2)	4 (22,2)	3 (42,9)	3 (42,9)
Schwarz/Afroamerikanisch	1 (5,6)	1 (5,6)	0	0
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	0	0	0	0
Kaukasisch	13 (72,2)	13 (72,2)	4 (57,1)	4 (57,1)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)				
n	18	18	7	7
Mild	0	0	0	0
Mittelschwer	1 (5,6)	1 (5,6)	1 (14,3)	1 (14,3)
Schwer	17 (94,4)	17 (94,4)	6 (85,7)	6 (85,7)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)				
n	-	18	-	7
Mittelwert (SD)	-	253,9 (142,4)	-	223,4 (125)
Median	-	213,8	-	207,8
Min – Max	-	24 – 578	-	24 – 425
n	-	18	-	7
< 24 Monate	-	1 (5,6)	-	1 (14,3)
24 – < 48 Monate	-	0	-	0
48 – < 72 Monate	-	0	-	0

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm C _{NIS} N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm C _{NIS} N = 7
≥ 72 Monate	-	17 (94,4)	-	6 (85,7)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)				
n	-	18	-	7
Mittelwert (SD)	-	689,1 (1010)	-	693,3 (1338)
Median	-	249,5	-	204,8
Min – Max	-	22 – 3712	-	39 – 3712
n	-	18	-	7
< 5 BE	-	0	-	0
≥ 5 BE	-	18 (100,0)	-	7 (100,0)
Unbekannt	-	0	-	0
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)				
n	-	18	-	7
Ja	-	10 (55,6)	-	4 (57,1)
Nein	-	8 (44,4)	-	3 (42,9)
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)				
n	-	9	-	4
Mittelwert (SD)	-	8,5 (6,96)	-	6,9 (6,91)
Median	-	7,78	-	5,34
Min – Max	-	0,9 – 20,3	-	0,9 – 16,0
n	-	18	-	7
< 2 Jahre	-	2 (11,1)	-	1 (14,3)
2 – 5 Jahre	-	2 (11,1)	-	1 (14,3)
> 5 Jahre	-	5 (27,8)	-	2 (28,6)
Unbekannt	-	9 (50,0)	-	3 (42,9)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n	-	18	-	7
Prothrombinkomplex-Konzentrat	-	18 (100,0)	-	7 (100,0)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	1 (5,6)	-	0
FVIII	-	0	-	0
Andere	-	0	-	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt				
n	18	18	7	7
Mittelwert (SD)	9,1 (10,7)	13,2 (10,3)	12,1 (16,3)	17,4 (12,0)
Median	6	9,0	6	18,0
Min – Max	2 – 48	2 – 24	2 – 48	3 – 34

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Arm C} N = 18	Arm C _{NIS} N = 18	NIS _{Arm C} N = 7	Arm C _{NIS} N = 7
< 9	11 (61,1 %)	8 (44,4)	4 (57,1 %)	3 (42,9 %)
≥ 9	7 (38,9 %)	10 (55,6)	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)
Zielgelenke vor Studieneintritt				
n	18	18	7	7
Mittelwert (SD)	1,5 (1,6)	1,5 (1,6)	2 (2,1)	2 (2,1)
Median	1,5	1,5	2,0	2,0
Min – Max	0 – 5	0 – 5	0 – 5	0 – 5
Kein Zielgelenk	8 (44,4 %)	8 (44,4 %)	3 (42,9)	3 (42,9)
Zielgelenk (jeglicher Art)	10 (55,6 %)	10 (55,6 %)	4 (57,1)	4 (57,1)
1 Gelenk	1 (10,0 %)	1 (10,0 %)	0	0
>1 Gelenk	9 (90,0 %)	9 (90,0 %)	4 (100 %)	4 (100 %)
*Mehrfachnennung möglich				
Abkürzungen: -: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (2, 13, 14)				

Tabelle 4 Patientencharakteristika – Vergleich Auswertung Nutzendossier und Teilpopulation (Kinder)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS ^{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS ^{Prophy} N = 13	NIS ^{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS ^{Prophy} N = 6
Geschlecht				
n	13	13	6	6
Männlich, n (%)	13 (100)	13 (100)	6 (100)	6 (100)
Alter (Jahre)				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	7,4 (2,2)	8,4 (2,2)	7,3 (2,0)	8,2 (2,2)
Median	8	9,1	6,5	7,4
Min – Max	3 – 11	4 – 12	6 – 11	6 – 12
Gewicht (kg)				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	30,3 (13,2)	31,8 (13,3)	24,0 (9,4)	25,6 (10,0)
Median	27,5	29,5	20,9	22,1
Min – Max	15 – 60	17 – 62	18 – 43	20 – 45
Abstammung (Anzahl; %)				
n	13	13	6	0
Asiatisch	3 (23,1)	3 (23,1)	2 (33,3)	2 (33,3)
Kaukasisch	9 (69,2)	9 (69,2)	4 (66,7)	4 (66,7)
Unbekannt	1 (7,7)	1 (7,7)	0	0
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)				
n	13	13	6	6
Mild	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (16,7)	1 (16,7)
Mittelschwer	0	0	0	0
Schwer	12 (92,3)	12 (92,3)	5 (83,3)	5 (83,3)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)				
n	-	13	-	6
Mittelwert (SD)	-	80,1 (28,14)	-	75,6 (24,45)
Median	-	83,84	-	81,13
Min – Max	-	38 – 119	-	38 – 100
n	-	13	-	6
< 24 Monate	-	0	-	0
24 – < 48 Monate	-	3 (23,1)	-	1 (16,7)
48 – < 72 Monate	-	1 (7,7)	-	1 (16,7)
≥ 72 Monate	-	9 (69,2)	-	4 (66,7)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)				

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 13	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 6
n	-	13	-	6
Mittelwert (SD)	-	1099 (1962)	-	1796 (2716)
Median	-	238	-	913
Min – Max	-	70 – 7200	-	70 – 7200
n	-	13	-	6
< 5 BE	-	0	-	0
≥ 5 BE	-	13 (100,0)	-	6 (100,0)
Unbekannt	-	0	-	0
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)				
n	-	13	-	6
Ja	-	12 (92,3)	-	6 (100,0)
Nein	-	1 (7,7)	-	0
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)				
n	-	11	-	6
Mittelwert (SD)	-	5,5 (3,06)	-	4,5 (2,58)
Median	-	5,22	-	4,14
Min – Max	-	1,23 – 9,84	-	1,23 – 8,13
n	-	13	-	6
< 2 Jahre	-	1 (7,7)	-	1 (16,7)
2 – 5 Jahre	-	4 (30,8)	-	2 (33,3)
> 5 Jahre	-	6 (46,2)	-	3 (50,0)
Unbekannt	-	2 (15,4)	-	0
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n	-	13	-	6
Prothrombinkomplex-Konzentrat	-	12 (92,3)	-	6 (100,0)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	1 (7,7)	-	0
FVIII	-	0	-	0
Andere	-	0	-	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	6,1 (3,0)	13,5 (10,7)	5,2 (1,6)	18,2 (11,7)
Median	5,0	8,0	4,5	15,5
Min – Max	4 – 15	2 – 35	4 – 8	7 – 35
< 9	12 (92,3 %)	7 (53,8 %)	6 (100,0 %)	2 (33,3 %)
≥ 9	1 (7,7 %)	6 (46,2 %)	0	4 (66,7 %)

	Auswertung Nutzendossier		Auswertung Teilpopulation	
	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 13	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 13	NIS _{Prophy} HAVEN 2 N = 6	HAVEN 2 NIS _{Prophy} N = 6
Zielgelenke vor Studieneintritt				
n	13	13	6	6
Mittelwert (SD)	0,5 (0,7)	0,5 (0,7)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)
Median	0,0	0,0	0	0
Min – Max	0 – 2	0 – 2	0 – 1	0 – 1
Kein Zielgelenk	8 (61,5 %)	8 (61,5 %)	4 (66,7 %)	4 (66,7 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	5 (38,5 %)	5 (38,5 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)
1 Gelenk	4 (80,0 %)	4 (80,0 %)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)
>1 Gelenk	1 (20,0 %)	1 (20,0 %)	0	0
*Mehrfachnennung möglich				
Abkürzungen: -: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (2, 15, 16)				

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A13-07 - Rapid Report - Therapie von Hämophilie-Patienten 2015.
2. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Emicizumab Modul 4: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 27.03.2018.
3. Roche Pharma AG. Analyse Teilpopulation - Intraindividuelle Vergleich (HAVEN 1) 2018.
4. Roche Pharma AG. Analyse Teilpopulation - Intraindividuelle Vergleich (HAVEN 2) 2018.
5. Senn S, Barnett V. Cross-over Trials In Clinical Research. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
6. Food and Drug Administration. 21 Code of Federal Regulations, Part 11. Fed Regist 1997.
7. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12(11):1935–9.
8. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S. Protocol - A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CROSS-OVER STUDY OF AN ACTIVATED PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE FOR SECONDARY PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AND INHIBITORS (PRO-FEIBA); 2003.
9. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014; 20(1):65–72.
10. ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire, Shire. Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor: NCT00851721, 090701; 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721> [aufgerufen am: 10.07.2018].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Emicizumab zur Behandlung von Hämophilie A mit Hemmkörpern: Beratungsanforderung 2017-B-242; 17.01.2018.
12. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Update Clinical Study Report – Protocol BH29884 – A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors – Report No. 1082758 – FEBRUARY 2018: Studienergebnisse; 2018.
13. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika - NIS (BH29768) Teilpopulation (Erwachsene/Jugendliche); 2018.
14. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika - HAVEN 1 (BH29884) Teilpopulation; 2018.
15. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika - NIS (BH29768) Teilpopulation (Kinder); 2018.
16. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika - HAVEN 2 Teilpopulation; 2018.

5.2 Stellungnahme der Octapharma GmbH

Datum	11.07.2018
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra®
Stellungnahme von	<i>Octapharma GmbH</i> Elisabeth-Selbert-Straße 11 40764 Langenfeld

S Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zugelassenes Anwendungsgebiet/Fragestellung</p> <p>Der Hersteller (Roche Pharma AG, im Folgenden Roche) stellt in seinem Dossier den Zusatznutzen von Emicizumab sowohl gegenüber einer Prophylaxe von Blutungsereignissen als auch gegenüber einer Bedarfsbehandlung von Blutungsereignissen dar. Emicizumab selbst ist jedoch nur für die Routineprophylaxe zugelassen [1]. Die grundsätzliche Überlegenheit der Prophylaxe gegenüber einer reinen Bedarfsbehandlung (vor allem in Bezug auf die Blutungsraten) wurde bereits in klinischen Studien nachgewiesen [2]. Somit wäre die eigentliche Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung ausschließlich die mögliche Überlegenheit der Prophylaxe mit Emicizumab gegenüber der Prophylaxe mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Einschätzung wird vom IQWiG geteilt: „Die Bedarfsbehandlung stellt jedoch keine adäquate Vergleichstherapie für eine Routineprophylaxe dar“ [3].</p> <p>2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Roche benennt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): „Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten in höherer Dosis (abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie dem FVIII-Hemmkörper Titer) oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (aPCC (FEIBA NF)). Diese werden prophylaktisch oder als Bedarfsbehandlung gegeben. Für die Bedarfsbehandlung ist zusätzlich auch Eptacog alfa (aktiviert) (NovoSeven®) zugelassen. Die jeweiligen Zulassungen sind zu beachten.“ [4]</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Festlegung entspricht weitestgehend der Festlegung durch den G-BA [5], wird vom pU jedoch auf Eptacog alfa erweitert. Eptacog alfa (aktiviert) ist jedoch nicht für eine Routineprophylaxe zugelassen, sondern lediglich für die Bedarfsbehandlung und eine Prophylaxe im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen [6]. Entsprechend der Fragestellung für die Nutzenbewertung (s. Punkt 1) folgt das IQWiG der Ausweitung der zVT durch den Hersteller nicht, auch wenn in der medizinischen Praxis Eptacog alfa (aktiviert) auch zur Blutungsprophylaxe bei Patienten mit Hemmkörpern eingesetzt wird.</p> <p>Im weiteren Dossier verfolgt Roche den gewählten Ansatz nicht weiter, d. h. Eptacog alfa wird weder für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen (keine direkt vergleichende Evidenz, historischer Vergleich ohne Differenzierung der Präparate, indirekter Vergleich vs. FEIBA®), noch bei den Kosten dargestellt. Dies ist umso erstaunlicher, da gerade mit aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA®) behandelte Patienten höheren Risiken (thrombotische Mikroangiopathie, thrombotische Ereignisse) ausgesetzt sind, wenn mit Emicizumab weiterbehandelt wird [1]. Eptacog alfa (aktiviert) wäre – trotz der fehlenden Zulassung für diese Indikation – somit für einen Teil der Zielpopulation von Emicizumab (Patienten mit hohem Antikörper-Titer) ggf. eine geeignete Vergleichstherapie gewesen.</p> <p>3. Größe der Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG kritisiert bei der Herleitung der Größe der Zielpopulation, dass „der pU keine Einschränkung auf Patienten mit Routineprophylaxe“ [3] vornimmt.</p>	<p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p><u>Anmerkung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nachgang zur mündlichen Anhörung, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Therapiesituation der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern, wird als gerechtfertigt angesehen. In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten, so dass eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern in der Regel keine geeignete Therapieoption darstellt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher allein Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in einem patientenindividuellen Therapieregime – in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit – in Frage.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser Kritik des IQWiG folgen wir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht alle Patienten mit Hemmkörpern erhalten eine Routineprophylaxe, für einige Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hämophilie A besteht ggf. keine Indikation für eine dauerhafte Behandlung. • Nicht jede Bildung von Hemmkörpern erfordert die Behandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität, ein niedriger Antikörper-Titer (< 5 Bethesda-Einheiten (BE)) ist möglicherweise transient und/oder kann durch erhöhte Dosen an Faktor-VIII-Präparaten überspielt werden. Eine entsprechende Unterteilung der Zielpopulation wird von Roche nicht vorgenommen, obwohl der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine „Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren wie dem Hemmkörper-Titer“ fordert [5]. Im DHR sind, wie von Roche korrekt vermerkt, für 2014 118 Patienten (60 Kinder und Jugendliche und 58 Erwachsene) mit Hemmkörpern erfasst. Davon haben jedoch nur 55 Patienten (34 Kinder und Jugendliche, sowie 21 Erwachsene) sowohl einen hohen Antikörper-Titer als auch eine schwere Ausprägung der Hämophilie [7], für diese Teilpopulation können die Präparate mit Bypassing-Aktivität eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie sein. <p>Anmerkung: In den von Roche zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien HAVEN1 und HAVEN2 sind ausschließlich Patienten mit hohem Antikörper-Titer (≥ 5 BE) eingeschlossen worden [8].</p> <p>Darüber hinaus werden die FVIII-Präparate bei Patienten der Zielpopulation von Emicizumab standardmäßig nicht für die Routineprophylaxe eingesetzt, sondern zur Immuntoleranzinduktion (ITI).</p>	<p>Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophileregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht von einer vollständigen Erfassung aller Patienten mit Hämophilie A im DHR ausgegangen werden. Auch ist u.a. unklar, welcher Anteil der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern für eine Routineprophylaxe in Frage kommt.</p>

Stellungnehmer: Octapharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hauptziel ist hier keine dauerhafte Prophylaxe, sondern eine Eliminierung der Hemmkörper. Mit einer ITI kann dieses Ziel bei ca. 70 % der Patienten erreicht werden [9, 10], die anschließend keiner Prophylaxe mit Emicizumab oder Präparaten mit Bypassing-Aktivität mehr bedürfen. Eine Zielpopulation von rund 100 Patienten würde sich somit auf lediglich ca. 30 Patienten reduzieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG (2018): Hemlibra; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 11.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 305; Therapie von Hämophilie-Patienten. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 642 Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2364/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-348.pdf.
4. Roche Pharma AG (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Emicizumab (Hemlibra®); Modul 1. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2360/2018-03-27_Modul1_Emicizumab.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Zweckmäßige Vergleichstherapie Emicizumab (Hemlibra). [Zugriff: 11.07.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>.
6. Novo Nordisk (1996): NovoSeven 1mg/2mg/5mg/8mg; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 11.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. (PEI) PEI (2018): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2017. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2017.zip?blob=publicationFile&v=14>.
8. Roche Pharma AG (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Emicizumab (Hemlibra®); Modul 4. [Zugriff: 11.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2363/2018-03-27_Modul4A_Emicizumab.pdf.
9. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E (2010): Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. British journal of haematology; 150(5):515-28.
10. European Medicines Agency (EMA) (2018): European Public Assessment Report (EPAR); Hemlibra [Zugriff: 11.07.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004406/WC500244745.pdf.

5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	11.07.2018
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland die rekombinanten Arzneimittel KogenateBayer® und Kovaltry® (INN: Octocog alfa) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel). Octocog alfa ist ein direkter Mitbewerber von Hemlibra® (Emicizumab) und als rekombinantes FaktorVIII Produkt zweckmäßige Vergleichstherapie (Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Emicizumab als Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen oder zur Reduktion der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) und Faktor VIII-Hemmkörpern ist:</p> <p>unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren wie dem Hemmkörper-Titer,</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten in höherer Dosis <p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) <p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten).</p>	<p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA®) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p> <p>Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Dossierbewertung geht das IQWiG auf die vom pU vorgelegten Prä-Post-Vergleiche ein. Die Bayer Vital GmbH nimmt dazu wie folgt Stellung.</p> <p>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.3.3.1 Vorher-Nachher Vergleiche</p> <p>In den genannten Abschnitten wird vom IQWiG auf die vom pU vorgelegten Prä-Post-Vergleiche der Studien BH29768 vs. HAVEN 1 sowie BH29768 vs. HAVEN 2 eingegangen. Diese Vergleiche fußen auf altersstratifizierten Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 als auch an einer der Zulassungsstudien HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen haben und für den Vergleich von Emicizumab mit Bypassing-Präparaten (FEIBA) herangezogen werden, wobei es sich hinsichtlich des therapeutischen Schemas, bei den für diesen Vergleich ausgewählten Subpopulationen, jeweils um Prophylaxe handelt.</p> <p>Das IQWiG führt verschiedene Gründe zur fehlenden Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von Prä-Post-Vergleichen an. Hervorgehoben wird, dass der Großteil der Patienten der Studie BH29768 in beiden vom pU vorgelegten Prä-Post-Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten habe. Die in der Studie BH29768 erreichten Blutungsraten seien nicht interpretierbar. Da die prophylaktische Behandlung nicht adäquat gewesen sei, seien die Blutungsraten</p>	<p>war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>möglicherweise höher als unter einer angemessenen Behandlung. Dadurch würde der Unterschied zu den Blutungsraten unter einer Behandlung mit Emicizumab erhöht, was eher zu einer Überschätzung des Effekts von Emicizumab führen würde. Die vorgelegten Vergleiche sind daher nach Auffassung des IQWiG nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab geeignet.</p> <p>Unabhängig von der vorliegenden Einzelfallkonstellation möchten wir darauf hinweisen, dass Hemmkörperpatienten einen ausgeprägten, individuell angepassten, und somit mit einer großen Streuung der Dosierung einhergehenden, medikamentösen therapeutischen Bedarf aufweisen. Anders ist auch eine individuelle Optimierung der therapeutischen Schemata bei Hemmkörperpatienten nicht erzielbar.</p> <p>Des Weiteren eignen sich Prä-Post-Vergleiche durchaus für die untersuchte Fragestellung. Anders als bei chronischen Erkrankungen, welche progressionsbedingt, zeitveränderliche Größen in kurzen Zeitspannen mit Confoundercharakter aufweisen, erfahren Hämophilie A Patienten in der für den Vergleich angesetzten Zeitspanne keine Änderungen hinsichtlich des Schweregrades ihrer Erkrankung. Ferner sollte bedacht werden, dass aufgrund der pharmakokinetisch ausgerichteten Zulassungsstudien von Hämophilieprodukten nicht immer Daten bzw. Studienarme aus kontrollierten Studiendesigns vorliegen, womit die Notwendigkeit der Verwertung von Evidenz auch aus Beobachtungsstudien, wie beispielsweise der BH29768 ersichtlich wird.</p>	<p>daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

5.4 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	17.07.2018
Stellungnahme zu	Emicizumab / Hemlibra®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.07.2018 hat der G-BA eine Dossierbewertung des IQWiG zu Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern veröffentlicht.</p> <p>In der Dossierbewertung A18-20 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Emicizumab nicht belegt werden konnte, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgte im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) 	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Aus Sicht von Novo Nordisk sind die vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleiche:</p> <p>A. Vorher-nachher-Vergleich BH29768 vs. HAVEN 1</p> <p>B. Vorher-nachher-Vergleich BH29768 vs. HAVEN 2</p> <p>zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit FEIBA prinzipiell geeignet eine Bewertung des Zusatznutzen durchzuführen (2-4).</p>	<p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung (Größe der GKV-Zielpopulation ca. 109 - 145 Patienten) ist eine vom IQWiG in der Regel geforderte direktvergleichende RCT mit einem Vergleichsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (prophylaktische Behandlung mit aktiviertem Prothrombinkomplex Konzentrat) unseres Erachtens nicht durchführbar (5-7). • Der vom pU durchgeführte intra-individuelle Vorher-nachher-Vergleich, mit einer der eigentlichen Studie vorgeschalteten nichtinterventionellen Studie erscheint aus medizinischer und regulatorischer Sicht geeignet einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation gegenüber der Vergleichstherapie vor Studieneinschluss bei angeborener Hämophilie mit Hemmkörper nachzuweisen (8). <p>In der Begründung warum die Vorher-nachher-Vergleiche zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet sind gibt das IQWiG an, dass im Vorher-nachher-Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>BH29768 vs. HAVEN 1</u> (Patienten ≥ 12 Jahre) nur 7 (35 %) Patienten zu ≥ 80 % eine adäquate Dosierung und zu > 80 % eine adäquate Frequenz der Behandlung erhalten haben. Dies bedeutet in Bezug auf die vom pU ausgewertete Population (18 der 20 Patienten), dass maximal 40 % eine adäquate prophylaktische Therapie mit FEIBA erhalten haben (1) • <u>BH29768 vs. HAVEN 2</u> (Patienten < 12 Jahre) nur 6 (50 %) Patienten zu ≥ 80 % eine adäquate Dosierung und zu > 80 % eine adäquate Frequenz der Behandlung erhalten haben. Dies bedeutet in Bezug auf die vom pU ausgewertete Population (13 statt der 12 Patienten), dass maximal 46 % der in den Vorher- 	<p>vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA®) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p> <p>Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachher-Vergleich eingeschlossenen Patienten (n = 13) eine adäquate prophylaktische Therapie mit FEIBA erhalten haben (1)</p> <p>Aus der Sicht von Novo Nordisk fehlt in diesen Begründungen des IQWiG:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die vom IQWiG zugrunde gelegte Definition einer adäquaten prophylaktischen Therapie mit FEIBA. Ist mit adäquate Dosierung und adäquate Frequenz der Stand bzw. die Dosierungsempfehlung in der gültigen Fachinformation gemeint (9)? 2. die Angabe eines Schwellenwertes für die Eignung des Vorher-nachher-Vergleich: z.B. mindestens 80 % der in den Vorher-nachher-Vergleich eingeschlossenen Patienten erhielten eine adäquate prophylaktische Therapie mit FEIBA. <p>Da das IQWiG die vom pU vorgelegten Analysen der Vorher-nachher-Vergleiche nicht grundsätzlich ablehnt, ist es für Novo Nordisk für zukünftige Studien von Bedeutung, dass das IQWiG nachvollziehbare Schwellenwerte für eine adäquate prophylaktische Behandlung vor Studieneinschluss angibt, die für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind.</p>	<p>Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Literaturverzeichnis:

1. IQWiG (2018). Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A18-20) [Zugriff: 11.07.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2364/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-348.pdf
2. Roche (2017). A prospective study to collect high-quality documentation of bleeds, health-related quality of life (HRQoL), and safety outcomes in patients with hemophilia A treated with standard-of-care treatment: study details.[Zugriff: 11.07.2018] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942>.
3. Roche (2018). A study of emicizumab administered subcutaneously (SC) in pediatric participants with hemophilia A and factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2). [Zugriff: 11.07.2018] URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795767>
4. Roche (2018). A study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A participants with inhibitors (HAVEN 1). [Zugriff: 11.07.2018] URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02622321>
5. Roche (2018). Emicizumab (Hemlibra®) Modul 3 Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. [Zugriff: 11.07.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2362/2018-03-27_Modul3A_Emicizumab.pdf
6. IQWiG (2015). Therapie von Hämophilie-Patienten - Rapid Report - Auftrag: A13-07 Version 1.0 [Zugriff: 12.07.2018] URL:https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf
7. G-BA (2017). Lonoctocog-alfa - Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 6. Juni 2017 von 10.03 Uhr bis 11.15 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –.[Zugriff: 12.07.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-277/2017_06_06_Wortprotokoll_Lonoctocog-D-273.pdf
8. EMA (2017). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 12 October 2017 EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2 2. 2017.[Zugriff: 11.07.2018] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237866.pdf:
9. Shire (2018) Fachinformation FEIBA NF 500 E/ 1000 E [Zugriff: 11.07.2018] URL:<https://www.fachinfo.de>

5.5 Stellungnahme der Spark Therapeutics, Inc.

Datum	20.Juli 2018
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	Spark Therapeutics, Inc.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Spark Therapeutics, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spark Therapeutics</p> <p>Spark Therapeutics, Inc. (Spark) wurde im März 2013 aus dem Children's Hospital of Philadelphia ausgegründet und hat seinen Hauptsitz in Philadelphia. Der Forschungsschwerpunkt von Spark ist das menschliche Genom und genetische Erkrankungen, mit dem Ziel, innovative Therapien für Patienten mit spezifischen genetischen Krankheiten zu entwickeln und zu vermarkten. Der therapeutische Ansatz von Spark besteht darin, die Funktion der mutierten Gene zu verstärken, zu ersetzen oder zu unterdrücken, um die spezifischen Ursachen einer Erkrankung behandeln zu können (1).</p> <p>Pipeline</p> <p>Spark hat eine marktführende Gentherapie-Plattform entwickelt und ist bestrebt, Gentherapien für Patienten mit erblich bedingten Erkrankungen wie Netzhauterkrankungen, Hämophilie und neurodegenerativen Erkrankungen zu entwickeln. Bei den vererbten Netzhautdystrophien wurde die Behandlung der biallelischen RPE65 Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie mit voretigene neparvovec-ryl (LUXTURNA™) im Dezember 2017 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zugelassen, von der European Medicines Agency (EMA) wird sie derzeit geprüft (2, 3). Im Bereich der Hämophilie strebt Spark die Einführung der Gentherapie SPK-8011 an, die sich derzeit in klinischen Phase 1/2-Studien für Hämophilie A befindet und deren Aktualisierung für das dritte Quartal 2018 erwartet wird. Spark hat auch die Gentherapie SPK-9001 entwickelt, die an Pfizer lizenziert ist und die derzeit in klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Spark Therapeutics, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämophilie B erprobt wird (3-11).</p> <p>Hämophilie A – Überblick und Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Hämophilie A ist eine Erkrankung, bei der die Blutgerinnungskaskade gestört ist. Die Krankheit wird durch eine Mutation oder Deletion im Gen ausgelöst, das für die Produktion des Blutgerinnungsfaktors VIII (Faktor VIII) verantwortlich ist. Unbehandelt kann die Hämophilie A zum Tode führen, da Blutgerinnsel aufgrund des Faktor VIII-Mangels in der Gerinnungskaskade nicht gebildet werden können. Patienten mit Hämophilie A leiden unter Blutungsereignissen. Traumatische oder spontane Blutungen treten am häufigsten in den Gelenken auf, was zu chronischen Gelenkerkrankungen führen kann (5, 9). Die wiederholten Blutungsereignisse und die chronischen Gelenkerkrankungen können zu erheblichen physischen, psychosozialen und lebensqualitätsbezogenen Auswirkungen führen, einschließlich finanzieller Belastungen. Daraus ergeben sich die primären Ziele der Hämophilie-Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• die Verhütung von Blutungen;• die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden;• die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen;• die Integration des Hämophilen in ein normales aktives Leben (12-14). <p>Hämophilie A – Therapieoptionen</p> <p>Die derzeitige Behandlung von Hämophilie A ist eine kontinuierliche, intravenöse (i.v.) Injektion von rekombinanten oder</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Spark Therapeutics, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>humanplasmatischen Faktor VIII-Proteinprodukten, entweder als prophylaktische Behandlung (Applikation von Faktor VIII-Präparaten erfolgt 2-3-mal wöchentlich) oder als Reaktion auf Blutungen (Bedarfsbehandlung) (15-18). Im Rapid Reports des IQWiGs „Therapie von Hämophilie-Patienten“ sieht das IQWiG einen Hinweis bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen für die prophylaktische Behandlung gegenüber der Bedarfsbehandlung hinsichtlich schwerer Blutungen und des Gesundheitszustandes (19). Zudem wird die Lebensqualität durch die hohe Zahl von Infusionen und Arztbesuchen beeinträchtigt, was den Alltag stark einschränkt (13). Eine schwere und potenziell lebensbedrohliche Therapiekomplication bei der Behandlung von Hämophilie A-Patienten mit Faktor-VIII-Ersatztherapien ist die Bildung von Faktor-VIII-Inhibitoren (20). Derzeit gibt es drei verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Faktor VIII-Inhibitoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eine Immuntoleranz-Therapie kann durchgeführt werden, um die Inhibitoren zu eliminieren; oder 2) Patienten können prophylaktisch oder bei Bedarf mit Bypassing-Agents (rekombinanter Gerinnungsfaktor VIIa (NovoSeven®) oder Anti-Inhibitor-Gerinnungskomplex (FEIBA®)) oder hochdosiertem Faktor VIII (nur leichte bis mittlere Formen) behandelt werden; oder 3) Es erfolgt eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab (Hemlibra®) <p>Für die Immuntoleranztherapie werden mehrmals täglich hohe Dosen des Faktors VIII in Kombination mit hochdosierten Bypassing Agents verabreicht (nur bei High Respondern). Ist die Inhibitor-Eliminierung nicht erfolgreich, wird die Immuntoleranztherapie nach ca. einem Jahr abgebrochen (14). Bei Versagen oder Nichteignung der Patienten für</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p><u>Anmerkung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nachgang zur mündlichen Anhörung, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Therapiesituation der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern, wird als gerechtfertigt angesehen. In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten, so dass eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern in der Regel keine geeignete Therapieoption darstellt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher allein Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in einem patientenindividuellen Therapieregime – in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem</p>

Stellungnehmer: Spark Therapeutics, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Immuntoleranztherapie erfolgt in der Regel die Behandlung mit den Bypassing Agents (bei Bedarf oder prophylaktisch). Bei einer prophylaktischen Behandlung werden die Bypassing-Agents dabei mehrmals wöchentlich appliziert. In Deutschland ist eine dauerhafte Prophylaxe mit FEIBA zugelassen, NovoSeven® hingegen ist laut Zulassung nur für eine Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen möglich (21, 22). Bei milden bis moderaten Formen der Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitoren kann eine hochdosierte Faktor VIII-Therapie eingesetzt werden. In diesem Fall ist eine höhere Anwendungshäufigkeit der Faktor VIII-Präparate erforderlich, da Faktor VIII-Inhibitoren die Wirksamkeit der Faktor VIII-Ersatztherapie deutlich einschränken (13, 20).</p> <p>Seit April 2018 ist nun auch die prophylaktische Therapie mit Emicizumab für Hämophilie A-Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern möglich. Emicizumab unterscheidet sich von den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten dadurch, dass ein rekombinanter, humanisierter, bispezifischer monoklonaler Antikörper verwendet, der Faktor VIII ersetzt und damit zur Hämostase führt, anstatt Faktor VIII hinzuzufügen oder den Faktor VIII-abhängigen Schritt in der Gerinnungskaskade zu umgehen (23).</p> <p>Emicizumab wird einmal wöchentlich subkutan appliziert und könnte damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen (12). Aufgrund der, laut IQWiG, inadäquaten Daten und der nicht den Vorgaben des G-BA entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie hat das IQWiG jedoch keine Bewertung der Studienergebnisse auf Endpunktebene durchgeführt. Ein Zusatznutzen für Emicizumab lässt sich daher, laut IQWiG, nicht ableiten (24).</p>	<p>Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit – in Frage.</p>

Stellungnehmer: Spark Therapeutics, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämophilie A (mit Faktor VIII-Hemmkörpern) – Ausblick</p> <p>Eine weitere Entwicklung im Bereich der Hämophilie-Behandlung sind Gentherapien, die derzeit für die Behandlung von Hämophilie A und B erprobt werden. Zukünftige Gentherapien für Patienten mit Hämophilie können die Behandlung dieser Patienten grundlegend verändern und einen positiven Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte haben.</p> <p>Gentherapien stellen einen neuen Ansatz im Bereich der Hämophilie-Behandlung dar, da sie das mutierte Gen ersetzen und nicht auf einer kontinuierlichen Faktor-VIII-Versorgung basieren. Die einmalige Behandlung kann potenziell zu einem dauerhaften Schutz des Patienten vor spontanen oder traumatischen Blutungsereignissen führen und die Fähigkeit des Patienten, ein normales aktives Leben zu führen, erleichtern.</p> <p>SPK-8011, als potentielle gentherapeutische Behandlungsoption der Hämophilie A von Spark, ist derzeit in der klinischen Entwicklung. Die Studie <i>NCT03003533</i> wurde im Dezember 2016 mit einer derzeit geplanten Laufzeit von drei Jahren initiiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Faktor VIII-Gentransferbehandlungen bei Patienten mit Hämophilie A zu analysieren. In der Follow-up Studie <i>NCT03432520</i>, welche im Mai 2018 gestartet ist, wird die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von der einmaligen intravenösen Applikation von SPK-8011 evaluiert (5, 7, 9, 11).</p> <p>Bisher wurden weltweit nur wenige Gentherapien von den Aufsichtsbehörden zugelassen, aber es besteht zunehmendes Interesse der verschiedenen Aufsichtsbehörden und die Zahl der gentherapeutischen Behandlungen wird voraussichtlich deutlich zunehmen (25, 26). Aufgrund der kommenden weiteren Zulassungsverfahren für diese Produkte sollten auch die Anforderungen</p>	<p>Die nachfolgenden Ausführungen des Stellungnehmers werden ebenfalls zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p>

Stellungnehmer: Spark Therapeutics, Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Health Technology Assessments (HTAs), wie z.B. des deutschen Nutzenbewertungsverfahrens, bestmöglich erfüllt werden, um den Patienten einen zeitnahen Zugang zu diesen neuen Therapien zu ermöglichen.</p> <p>Im Gegensatz zu traditionelleren/bisherigen Produkten, die dauerhaft verabreicht werden, wird erwartet, dass eine einzige Anwendung bei der Behandlung mit Gentherapien ausreichend ist (25). Die Behandlung mit Gentherapien basiert demnach auf einem neuen Wirkmechanismus und kann das Behandlungsparadigma für Patienten mit Hämophilie verändern, ähnlich wie in dem Fall von Emicizumab, das ebenfalls einen anderen Wirkmechanismus als die bereits zugelassenen Therapien für diese Erkrankung aufweist (12). Aus diesem Grund ist Spark an den deutschen AMNOG-Verfahren, insbesondere im Bereich der Hämophilie, interessiert und möchte an der mündlichen Anhörung von Emicizumab teilnehmen.</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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Spark Therapeutics Homepage_We are Spark. abgerufen am: 19.07.2018 (<http://sparktx.com/we-are-spark/>).
2. FDA U.S. Food&Drug Administration. BLA Approval voretigene neparvovec-rzyl.2017.
3. Spark Therapeutics Homepage_Pipeline. abgerufen am: 19.07.2018 (sparktx.com/scientific-platform-programs/).
4. Clinicaltrials.gov Registereintrag NCT02484092.2018.
5. Clinicaltrials.gov Registereintrag NCT03003533.2018.
6. Clinicaltrials.gov Registereintrag NCT03307980.2017.
7. Clinicaltrials.gov Registereintrag NCT03432520.2018.
8. International Clinical Trials Registry Platform. Registereintrag NCT02484092.2018.
9. International Clinical Trials Registry Platform. Registereintrag NCT03003533.2018.
10. International Clinical Trials Registry Platform. Registereintrag NCT03307980.2017.
11. International Clinical Trials Registry Platform. Registereintrag NCT03432520.2018.
12. Modul 1 Nutzendossier Emicizumab.2018.
13. Modul 3A Nutzendossier Emicizumab.2018.
14. BÄK Querschnitts-Leitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.2014.
15. Pfizer. EPAR Product Information Moroctocog alfa.2018.
16. Octapharma. EPAR Product Information Simoctocog alfa.2018.
17. Novo Nordisk. EPAR-Product Information Turoctocog alfa.2018.
18. CSL Behring GmbH. EPAR Product Information Efmoroctocog alfa.2018.
19. IQWiG. Rapid Report Therapie von Hämophilie-Patienten.2015.
20. Shima M, Lillicrap D, Kruse-Jarres R. Alternative therapies for the management of inhibitors. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2016;22 Suppl 5:36-41.
21. Baxalta. Fachinformation FEIBA NF 500 E/1000E.2016.
22. NovoNordisk.Fachinformation Eptacog alfa.2013.
23. Modul 2 Nutzendossier Emicizumab.2018.
24. IQWiG Nutzenbewertung Emicizumab. 2018.
25. Elsanhoury A, Sanzenbacher R, Reinke P, Abou-El-Enein M. Accelerating Patients' Access to Advanced Therapies in the EU. Molecular therapy Methods & clinical development. 2017;7:15-9.
26. S.Schüle M.Renner S.Longhurst G.Narayanan. Regulatory requirements for clinical trial and marketing authorisation application for gene therapy medicinal products. Bundesgesundheitsblatt. 2009;53:30-7.

5.6 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	<< 20.07.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Emicizumab >>
Stellungnahme von	<< <i>CSL Behring GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Der pU und das IQWiG leiten die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation aus der Datenquelle des Deutschen Hämophilieregisters ab, das die bestverfügbare Datenquelle darstellt.</p> <p>Es gibt jedoch Hinweise, dass nicht von einer vollständigen Meldung aller Patientendaten in das Register ausgegangen werden kann, da die Zahlen über die Zeit leicht ansteigen. (1) (2) Somit kann die angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation abweichen.</p>	<p>Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Angaben basieren auf Zahlen des deutschen Hämophilieregisters (DHR) und sind mit Unsicherheiten behaftet. Es kann nicht von einer vollständigen Erfassung aller Patienten mit Hämophilie A im DHR ausgegangen werden. Auch ist u.a. unklar, welcher Anteil der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern für eine Routineprophylaxe in Frage kommt.</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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Protokoll der 18. Sitzung des DHR-Ausschusses vom 25.09.2017,
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophileregister/deutsches-haemophileregister-dhr-protokoll-ausschuss-sitzung-170925.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- (2) Hesse et al., Neue Daten aus dem Hämophileregister, Hämostaseologie 4a/2013

5.7 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	05.02.2019
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung:</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Emicizumab (Dossierbewertung A18-20) gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), die am 02.07.2018 veröffentlicht wurde.</p> <p>Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.</p> <p>Emicizumab ist indiziert zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern. Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Gemäß den Vorgaben des G-BA sind sowohl Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) als zweckmäßige</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Als Ergebnis der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG: <i>„Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.“</i> (vgl. S. 5 der Nutzenbewertung)</p>	
<p>Stellungnahme zum Verlauf der Bewertung:</p> <p>In Modul 1 des Dossiers zur Nutzenbewertung beschreibt die Roche Pharma AG ihr Produkt, wie folgt: <i>„Emicizumab (Hemlibra®) ist der erste monoklonale Antikörper, der für die Behandlung der Hämophilie A mit Faktor VIII (FVIII)-Hemmkörpern zugelassen ist.“</i> (1)</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens einer neuen Produktklasse sollte eine angemessene klinische und wissenschaftliche Expertise zu Rate gezogen werden. Dementsprechend war <i>„Für die vorliegende Bewertung (...) die Einbindung externer Sachverständiger (...) vorgesehen.“</i> Aber es <i>„konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.“</i> (vgl. S. 1 der Nutzenbewertung)</p> <p>Allerdings wurde die Nutzenbewertung <i>„unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt.“</i> (vgl. S. 1 der Nutzenbewertung)</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir möchten daher die Frage stellen, ob die vorliegende Nutzenbewertung nicht dringend auch fachlich-klinischer und wissenschaftlicher Expertise bedurft hätte bzw. im weiteren Prozess der Bewertung bedarf, da diese sicher nicht durch das Einbeziehen von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen ersetzt werden kann?</p> <p>Insbesondere aufgrund der Neuartigkeit des Wirkmechanismus halten wir die Berücksichtigung klinischer Expertise in Bezug auf Sicherheitsaspekte für erforderlich. Die Notwendigkeit den neuartigen Wirkmechanismus genauer zu betrachten, wird durch das <i>EAHAD-EHC Joint Statement on: Promoting central role of haemophilia comprehensive care centres in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders using novel non-replacement therapies</i> unterstrichen (2).</p> <p>Diese Stellungnahme beschreibt, dass die neuen Therapieformen ausschließlich über sog. CCCs (comprehensive care centres) verschrieben, überwacht und therapeutisch gehandhabt werden sollen. Diese spezialisierten Zentren sollen über Fachspezialisten verfügen, die ein entsprechendes Fachwissen in Bezug auf die neuartigen Therapieformen vorweisen und permanent erreichbar sind (24 Stunden an 7 Tagen innerhalb einer Woche). Außerdem soll in diesen Einrichtungen die Möglichkeit bestehen spezielle hämostaseologische Laboruntersuchungen durchzuführen.</p> <p>EAHAD und EHC fordern darüber hinaus, dass alle Patienten, die mit einer der neuen <i>non-replacement</i> Therapien behandelt werden, einen Ausweis tragen, der auf diese Therapie und das behandelnde Zentrum</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verweist und die entsprechende Telefonnummer (permanente Erreichbarkeit) beinhaltet. (2)	
<p>Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Obwohl gemäß den Vorgaben des G-BA Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind, entschließt sich die Roche Pharma AG dazu, die zweckmäßige Vergleichstherapie um die Bedarfsbehandlung zu erweitern.</p> <p>Wir können in diesem Zusammenhang der Einstellung des IQWiG nur zustimmen: „Die Bedarfsbehandlung stellt (...) keine adäquate Vergleichstherapie für eine Routineprophylaxe dar.“ (vgl. S. 4 der Nutzenbewertung)</p> <p>Gemäß der Fachinformation von Hemlibra® mit Stand April 2018 wird Hemlibra® (nur) „angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern.“(3)</p> <p>Es findet sich in der Fachinformation kein Hinweis auf die Anwendung im Zuge einer Bedarfsbehandlung.</p> <p>Gemäß § 5 (3) Kapitel 5 der VerfO des G-BA „(...) erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch (...)“ und nach § 6 (3) muss</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none">- 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) <p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie (...) eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (...), die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat (...).“ (4)</i></p> <p>Folglich ist die Bewertung des IQWiG zutreffend, dass <i>„Der in der Studie HAVEN 1 durchgeführte direkte Vergleich gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (...) nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung (...)“</i> adressiert (vgl. S. 5 der Nutzenbewertung) und daher ungeeignet ist <i>„Aussagen zum Zusatznutzen von Emicizumab im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.“</i> (vgl. S. 5 der Nutzenbewertung)</p> <p>Wie auch vom IQWiG beschrieben, möchten wir an dieser Stelle darauf verweisen, <i>„dass in den Studien ProFEIBA und PROOF bereits (...) gezeigt wurde, dass die Routineprophylaxe mit einer mit (...) FEIBA angereicherten Humanplasmafraktion einer Bedarfsbehandlung mit FEIBA deutlich überlegen ist (...).“</i> (vgl. S. 31 der Nutzenbewertung)</p> <p>Eine RCT, die die Prophylaxe mit Emicizumab mit der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten vergleicht, wäre in der vorliegenden Indikation also angemessen gewesen. Durch das vorliegende Studiendesign zeigt Emicizumab zwar Wirkung, die Behandlung in der Kontrollgruppe blieb <i>„aber hinter den heutigen Versorgungsstandards zurück(...).“</i> (5)</p>	
Stellungnahme zu weiteren methodischen Aspekten:	Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Roche Pharma AG legt im Dossier zur Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich vor, welcher durch das IQWiG, aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit der herangezogenen klinischen Studien, als nicht bewertbar eingeschätzt wird.</p> <p>Wir möchten weiterhin darauf hinweisen, dass <i>„Um auf Methoden für indirekte Vergleiche zurückzugreifen, (...) eine adäquate Begründung erforderlich ist.“</i> (6)</p> <p>Weiterhin möchten wir betonen, dass sich durch den indirekten Vergleich <i>„abhängig von der Operationalisierung der Blutungsrate <u>kein Vorteil für Emicizumab zeigt.</u>“</i> (vgl. S. 7 der Nutzenbewertung)</p> <p>Neben dem adjustierten indirekten Vergleich, legt die Roche Pharma AG weiterhin Vorher-nachher-Vergleiche sowie einen Vergleich zwischen verschiedenen Armen einzelner Studien vor, die durch das IQWiG als ungeeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens bewertet wurden, da <i>„ein großer Teil der eingeschlossenen Patienten der Studie BH29768 keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat.“</i> (vgl. S. 8 der Nutzenbewertung)</p> <p>Hinzukommt, dass das IQWiG in seinem Methodenpapier 5.0 beschreibt <i>„Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien) wird abgelehnt.“</i> (6)</p> <p>In der Zusammenschau kann folglich, wie auch seitens des IQWiG dargelegt, der Zusatznutzen einzig als <u>nicht belegt</u> eingestuft werden. (vgl. S. 9 der Nutzenbewertung)</p>	<p>eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA®) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p> <p>Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA[®]-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

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

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)
S.7, Zeile 7-11	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt: <i>„dass bei der Gesamtblutungsrate – entsprechend dem Vorgehen des pU – nur die behandelten Blutungen betrachtet werden. Ob dies in den Studien der Fall war ist unklar, da die Operationalisierung des Endpunkts ABR (alle vs. behandelte Blutungen) nicht eindeutig aus den Publikationen zu den Studien PROOF und ProFEIBA hervorgeht.“</i></p> <p>Wir möchten hervorheben, dass die Definition einer behandlungsbedürftigen Blutung ein häufig diskutiertes Thema in der Hämophilie ist, da es keine allgemein gültige Definition für die Operationalisierung und Erhebung dieses Endpunktes in klinischen Studien gibt. Folglich besteht ein begründeter Bedarf an einer allgemein anerkannten Definition dieses Endpunktes durch ein unabhängiges wissenschaftliches Institut und / oder die Fachgesellschaften.</p> <p>Für uns stellt sich insbesondere die Frage, in welchem Maße Blutungen in der Studie Haven 1 zusätzlicher Medikation bedurften, also inwiefern sich behandelte von unbehandelten Blutungen unterscheiden bzw. welche Kriterien zur</p>	Es wird auf die Kommentierung der allgemeinen Aspekte des Stellungnehmers verwiesen.

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)
	Unterscheidung angewandt wurden.	
S.13, Zeile 1-3	<p>Anmerkung: <i>„Der pU argumentiert hierzu, dass aus seiner Sicht die Bedarfsbehandlung in der Versorgungsrealität einen vergleichbaren Stellenwert zur Routineprophylaxe habe. Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe sind jedoch eigenständige Therapieregime.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Hemlibra® besitzt eine Zulassung für die Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Hemmkörpern aller Altersgruppen. In diesem Zusammenhang können Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe keinesfalls einen vergleichbaren Stellenwert in der Versorgungsrealität einnehmen, da gemäß der Querschnittsleitlinie der BÄK <i>„Für Kinder mit schwerer Hämophilie (...) die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen (wird).“ (7)</i> In diesem Zusammenhang schreibt auch das Ärzteblatt: „Auf</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten. Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den</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>methodische Probleme bei der Studienplanung hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hingewiesen. Dabei geht es um zwei Arzneimittel, in denen die Wirkstoffe zwar Wirkungen zeigten, die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien aber hinter den heutigen Versorgungsstandards zurückblieb.“ (5)</p> <p>Als eines dieser Arzneimittel betitelt das Ärzteblatt Emicizumab (5).</p>	Tragenden Gründen zu entnehmen.
S.19, Zeile 23-30	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt: „Vor dem Hintergrund, dass der Großteil der Patienten in beiden vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat, sind die in der Studie BH29768 erreichten Blutungsraten nicht interpretierbar. Da die prophylaktische Behandlung nicht adäquat war, sind die Blutungsraten möglicherweise höher als unter einer angemessenen Behandlung. Dadurch würde der Unterschied zu den Blutungsraten unter einer Behandlung mit Emicizumab erhöht, was eher zu einer Überschätzung des Effekts von Emicizumab führen würde. Die vorgelegten Vergleiche sind daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab geeignet.“</p> <p>Wir möchten an dieser Stelle festhalten, dass die vorgelegten Vergleiche nicht allein unzureichend zur Feststellung des</p>	Es wird auf die Kommentierung der allgemeinen Aspekte des Stellungnehmers verwiesen.

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>Zusatznutzens sind, sondern sogar die Möglichkeit zulassen, dass ein geringerer Nutzen als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Wir gründen diese Annahme auf die, vom IQWiG angedeutete, mögliche Überschätzung des Effektes von Emicizumab und die Tatsache, dass das Ausmaß dieser Überschätzung nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	

<p>Seite 22 Zeile 16-23</p>	<p>Anmerkung: <i>„Die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet der pU damit, dass sowohl die Routineprophylaxe als auch die Bedarfsbehandlung zu gleichen Teilen die aktuelle Versorgungsrealität von Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern in Deutschland darstellen würden. Dabei würden relevante Leitlinien derzeit keine der beiden Therapieoptionen präferieren, die Entscheidung werde patientenindividuell und unter Abwägung der jeweiligen Vor- und Nachteile der Behandlung getroffen. Der pU ist daher der Ansicht, dass eine Überlegenheit von Emicizumab auch gegenüber der klinisch gleichermaßen relevanten Bedarfsbehandlung demonstriert werden sollte.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Hemlibra® besitzt eine Zulassung für die Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aller Altersgruppen. In diesem Zusammenhang können Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe keinesfalls einen vergleichbaren Stellenwert in der Versorgungsrealität einnehmen, da gemäß der Querschnittsleitlinie der BÄK <i>„Für Kinder mit schwerer Hämophilie (...) die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen (wird).“</i> (7)</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
<p>Seite 39 Zeile 4-6 Und Seite 43 Tabelle 9</p>	<p>Anmerkung: <i>„Der pU ermittelt für Emicizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 520.020,65 € pro Patient. Diese entsprechen den Arzneimittelkosten und sind basierend auf der gewählten Verbrauchsberechnung nachvollziehbar.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Sowohl die Roche Pharma AG in Modul 3 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung (8), als auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung vernachlässigen die Initialdosis von Hemlibra®. In der Fachinformation zu Hemlibra heißt es: <i>„Die empfohlene, als</i></p>	<p>Für Emicizumab wird gemäß Fachinformation eine subkutan applizierte Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich für alle Altersklassen zugrunde gelegt. Die Initialdosis wird für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Es muss beachtet werden, dass unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra® (30 mg/ml und 150 mg/ml) nicht kombiniert werden dürfen, wenn das Gesamtvolumen für die Anwendung vorbereitet wird. Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.</p>

subkutane Injektion applizierte Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis).“ (3)

Lässt man diese Initialdosis unberücksichtigt, so ergibt sich eine systematische Unterschätzung der Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr.

Diese systematische Unterschätzung spiegelt sich in der Tabelle 9 der Nutzenbewertung:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Emicizumab	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Hemmkörpern	
	alle Altersgruppen ^a	520 020,65
	Alter unter 6 Jahre ^b	150 640,36
	Alter 6 bis unter 12 Jahre ^b	298 392,64
	Alter 12 bis unter 18 Jahre ^b	520 020,80
	Erwachsene ^b	670 661,16

Sofern man jedoch die Initialdosis berücksichtigt, ergeben sich die Jahrestherapiekosten, wie in der folgenden Tabelle gezeigt.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Emicizumab	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Hemmkörpern	
	alle Altersgruppen	554.561,80
	Alter unter 6 Jahre	162.005,92
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	315.440,96
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	554.561,80
	Erwachsene	716.123,28

Weiterhin ergibt sich aus den Daten der Studie HAVEN 1, dass von den 104 Studienteilnehmern, die eine Prophylaxe mit

Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

1,5 mg/kg Emizicumb erfuhren,

- 28 (27%) aktivierte Prothrombin-Komplex-Konzentrate und
- 34 (33%) rekombinanten Faktor VIIa (9) zusätzlich erhielten.

Teilweise wurden sogar beide Bypassing-Präparate genutzt, die Patienten, für welche dies zutraf, sind jedoch bereits anteilig unter den zwei Präparaten aufgeführt.

Folglich erhielten etwa 60 % der Studienteilnehmer innerhalb des randomisierten Studienteils von 24 Wochen zusätzlich Bypassing Präparate.

Die kumulative Dosis lag dabei im Median bei 239,5 Einheiten des aktivierten Prothrombin-Komplex-Konzentrates und bei 700,8 µg des Faktor VIIa (10). Berücksichtigt man die Kosten, die im Studiensetting von HAVEN 1 entstanden sind und berechnet diese für 24 Wochen auf die GKV-Population, so ergeben sich zusätzliche Kosten für die GKV, wie in der nachstehenden Tabelle dargestellt.

Bypassing-Präparat	Patientenanteil	mediane kumulative Dosis [/kg]	Kosten je Einheit*	Dosis je Patient [/kg]**	Kosten je Patient	GKV Population	Kosten für die GKV-Population
aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat (FEIBA)	27%	239,5 IE	1,35 €	14729,25 IE	19.884,49 €	101	542.249,97 €
Faktor VIIa	33%	700,8 µg	1,14 €	43099,20 µg	49.133,09 €	101	1.637.605,82 €

*: Die Kosten für Novoseven sind nicht in der Lauertaxe hinterlegt und wurden daher der Internetseite eines Onlineanbieters entnommen. **: Als durchschnittliches Gewicht wurde ein Wert von 61,5 kg veranschlagt, dies entspricht den Angaben im Dossier der Roche Pharma AG.

Zieht man also die vorgestellten Berechnungen in Betracht, so ergibt sich eine deutliche Unterschätzung der Jahrestherapiekosten von Hemlibra® im Studiensetting. Vermutlich sind die Kosten, die in der Versorgungsrealität entstehen weitaus höher.

Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass

es derzeit unklar ist, wie die Empfehlung seitens der Roche Pharma AG bzw. seitens der Hämophilie-Experten zum Umgang mit Durchbruchblutungen aussieht, oder wie traumatische Blutungen behandelt werden sollen. Aus diesen noch ungeklärten Punkten resultieren vermutlich eine große Zahl zusätzlich notwendiger Untersuchungen, Labordiagnosen, Faktorgaben und ggf. Krankenhausaufenthalten.

Wir gehen daher davon aus, dass die Kosten, die der GKV durch die Verwendung von Hemlibra® im Versorgungsalltag entstehen, um ein Vielfaches höher sind, als die Jahrestherapiekosten, die sich bei der Betrachtung der Fachinformation ergeben.

Literaturverzeichnis

1. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Emicizumab (Hemlibra®) Modul 1. 2018.
2. EAHAD, EHC. EAHAD-EHC Joint Statement on: Promoting central role of haemophilia comprehensive care centres in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders using novel non-replacement therapies. 2018.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra®. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2018.
5. Ärzteblatt. Arzneimittelhersteller sollten bei Studienplanung früh an Nutzenbewertung denken 2018 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/96219/Arzneimittelhersteller-sollten-bei-Studienplanung-frueh-an-Nutzenbewertung-denken>].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden 5.0. 2017.
7. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4 überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014.
8. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Emicizumab (Hemlibra®) Modul 3. 2018.
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(9):809-18.
10. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors - Supplementary Appendix. N Engl J Med. 2017.

5.8 Stellungnahme der Shire Deutschland GmbH

Datum	20. Juli 2018
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra®
Stellungnahme von	Shire Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entfällt	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 2, Seite 11, Zeile 24	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Während in den klinischen Phase I/II Studien in einzelnen Fällen Antikörper gegen Emicizumab festgestellt wurden, hatten diese jedoch keine neutralisierende Wirkung, so dass die anhaltende Effektivität von Emicizumab gewährleistet war. In den pivotalen Phase III-Studien (HAVEN 1 und HAVEN 2 wurden bislang keine Antikörper gegen Emicizumab nachgewiesen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gemäß Presseerklärung der Roche Pharma AG vom 20.04.2018 ist mittlerweile der erste Fall von neutralisierenden Antikörpern bekannt geworden (https://news.wfh.org/wp-content/uploads/2018-04-20-ADA-Case-Roche-Statement.pdf):</p> <p>“We recently learned that a patient in our phase III HAVEN 2 clinical trial developed a neutralising anti-drug antibody to Hemlibra. As with all therapeutic proteins, there is a potential for the development of anti-drug antibodies with Hemlibra, as indicated in the US and EU Hemlibra product labels. For this patient, the anti-drug antibody resulted in reduced efficacy of Hemlibra. The patient and his family have decided to discontinue treatment with Hemlibra, and he will resume treatment with his previous medicine.”</p>	Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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)
Modul 3, Seite 21, Zeile 29	<p>Anmerkung: „<i>Klinisch äußert sich dies in einer bedeutend niedrigeren Blutungsrate unter Emicizumab als unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Vergleich der Blutungsraten ist auf Basis der vorliegenden Studien nicht möglich.</p> <p>Beim direkten Vergleich im Rahmen von HAVEN 1 wurde die Wirksamkeit einer Hemlibra Prophylaxe-Therapie mit einer On-Demand-Therapie mit FEIBA verglichen. Das hierbei die Prophylaxe bessere Ergebnisse erzielt, muss nicht zwangsläufig der Wirksamkeit von Hemlibra geschuldet sein, sondern könnte ebenfalls auf das Therapiekonzept der Prophylaxe zurückzuführen sein. So konnte bereits im Rahmen der Pro-FEIBA Studie (Leissinger et al., N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1684-92) gezeigt werden, dass eine Prophylaxe-Behandlung mit FEIBA im Vergleich zu einer On-Demand-Behandlung mit dem selben Medikament zu einer Reduktion der mittleren Blutungsinzidenz um 62% führte (von 13,1 Blutungen auf 5 Blutungen im 6-monatigen Studienzeitraum). Das zeigte sich auch im Rahmen der PROOF-Studie (Antunes et al., Haemophilia. 2014 Jan;20(1):65-72), bei der sowohl Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B und Hemmkörpern eine On-Demand- oder Prophylaxe-Behandlung mit FEIBA erhielten. Auch hier führte die Prophylaxe-</p>	<p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA®) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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>Behandlung mit FEIBA im Vergleich zu einer On-Demand-Behandlung zu einer deutlichen Reduktion der medianen Blutungsinzidenz (72,5%). So lag die Anzahl der Blutungen in einem Jahreszeitraum unter Prophylaxe im Median bei 7,9 und bei On-Demand-Therapie bei 28,7.</p> <p>An dieser Stelle sei zudem auch darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Beurteilung der Effizienz der Behandlungen in beiden Studie alle Blutungen und nicht nur wie bei HAVEN 1 und 2, die behandlungsbedürftigen Blutungen berücksichtigt wurden.</p> <p>Auch der indirekte Vergleich ist aufgrund der Verschiedenheit der untersuchten Studien nicht angezeigt, da insbesondere das individuelle Blutungsrisiko der einzelnen Patienten zu unterschiedlich ausfällt, um eine Überlegenheit ableiten zu können. So lag die mittlere Rate an jährlichen Gelenkblutungen unter On-Demand-Therapie mit FEIBA in den Studien PROOF und Pro-FEIBA bei 30,1 bzw. 21,6, wohingegen die On-Demand-Therapie mit FEIBA im Vergleichsarm der HAVEN 1 Studie eine mittlere jährliche Gelenkblutungsrate von 8,1 aufwies.</p>	<p>Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p> <p>Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsrate (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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>intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA[®]-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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>nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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>Modul 3, Seite 38</p> <p>und Seite 39.</p>	<p>Anmerkung: <i>„Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung pro Gabe angegeben.“</i></p> <p>und <i>„Zweckmäßige Vergleichstherapien</i> <i>Für die Behandlung mit den ZVT wurde die Berechnung unter Verwendung der jeweiligen Fachinformationen und der verfügbaren Packungsgrößen analog zu Emicizumab durchgeführt.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Auch wenn die Berechnung des Verbrauchs der verschiedenen Präparate die formalen Anforderungen erfüllt und der Spruchpraxis aus bisherigen Verfahren in der Hämophilie entspricht, geben die daraus resultierenden Ergebnisse aus Sicht des Stellungnehmenden keineswegs die Versorgungsrealität in Deutschland, sondern lediglich eine Scheingenauigkeit wieder. Der einkalkulierte Verwurf der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in der dargestellten Form nicht in der praktischen Anwendung wieder. Im Regelfall wird die Dosierung an die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst und innerhalb der in den jeweiligen</p>	<p>Der Verbrauch der mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherten Humanplasmafraktion richtet sich bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern nach dem jeweiligen Bedarf und ist patientenindividuell verschieden. Aus diesem Grund kann der Verbrauch der patientenindividuellen Bedarfstherapie nicht bestimmt werden.</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Emicizumab sowie der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (aktivierter Prothrombinkomplex/ Bypassing-Präparat FEIBA) dargestellt, der zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (<6 Jahre, 6 bis <12 Jahre, 12 bis <18 Jahre und Erwachsene) berechnet. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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)						
Modul 3, Seite 46.	<p>Fachinformationen angegebenen Spannen dosiert. Die behandelnden Ärzte passen dabei in Abstimmung mit den Patienten die Dosierungsschemata gewöhnlich so an, dass es nicht zu Verwurf kommt.</p> <p>Anmerkung:</p> <table border="1" data-bbox="331 962 1245 1267"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 962 636 1267">Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT (pro Patient und insgesamt) Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)</th> <th data-bbox="636 962 940 1267">Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="940 962 1245 1267">Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro [€]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT (pro Patient und insgesamt) Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro [€]				<p>von 85,0 kg⁹, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen. Aufgrund unterschiedlicher Körpergewichte und resultierender Verwürfe kommt es innerhalb der betrachteten Altersklassen bei Kindern und Jugendlichen zu großen Spannen hinsichtlich der Therapiekosten. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden daher für die jeweilige männliche Altersgruppe unter 18 Jahren durchschnittliche Körpergewichte von 7,8 kg (für Patienten < 1 Jahr) bzw. 21 kg (für Patienten von 5 bis < 6 Jahren), von 24 kg (für Patienten mit 6 Jahren) bzw. 42,7 kg (für Patienten mit 11 bis < 12 Jahren), von 47,6 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 73,2 kg (für Patienten im Alter von 17 bis <18 Jahren) zugrunde gelegt.</p> <p>Für Emicizumab wird gemäß Fachinformation eine subkutan applizierte Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich für alle Altersklassen zugrunde gelegt. Die Initialdosis wird für die</p>
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für Emicizumab und die ZVT (pro Patient und insgesamt) Bezeichnung der Therapie (Emicizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro [€]							

⁹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 08.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="333 528 1245 746"> <tr> <td data-bbox="333 528 636 619">Emicizumab (Hemlibra®)</td> <td data-bbox="636 528 943 619">Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern</td> <td data-bbox="943 528 1245 619">520.020,65</td> </tr> <tr> <td data-bbox="333 619 636 746">Humanplasma Protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF)</td> <td data-bbox="636 619 943 746">Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern</td> <td data-bbox="943 619 1245 746">877.149,00 – 7.622.842,50</td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Humanplasma Protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF) hält der Stellungnehmende für überschätzt. Eine Dosierung von 100 IE pro kg Körpergewicht zweimal täglich entspricht nicht der regelhaften Versorgung von Patienten und dem Stellungnehmenden sind bislang keine derartigen Verbräuche aus der Versorgungsrealität in Deutschland bekannt.</p>			Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	520.020,65	Humanplasma Protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	877.149,00 – 7.622.842,50	<p>Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Es muss beachtet werden, dass unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra® (30 mg/ml und 150 mg/ml) nicht kombiniert werden dürfen, wenn das Gesamtvolumen für die Anwendung vorbereitet wird. Im Falle akuter Blutungen während der Routineprophylaxe mit Emicizumab kommt ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommt die mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion FEIBA® im variablen Dosierungsregime in Frage. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich und wird daher nicht abgebildet. Da im Falle akuter Blutungen auch während der Routineprophylaxe mit Emicizumab ggf. eine Bedarfsbehandlung mit Präparaten mit Bypassing-Aktivität zum Einsatz kommt, fällt diese sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie in patientenindividuell unterschiedlichem Ausmaß an.</p> <p>Da sowohl FEIBA®, als auch Emicizumab nach</p>
Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	520.020,65								
Humanplasma Protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	877.149,00 – 7.622.842,50								

Stellungnehmer: Shire Deutschland 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>Rekonstitution nur für eine begrenzte Zeitdauer aufbewahrt werden können, muss Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen von Emicizumab insbesondere bei Kindern ein besonders hoher Verwurf anfällt.</p> <p>Der Verbrauch an Durchstechflaschen oder Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtadjustierten Bedarfs packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Patienten mit einem Bedarf an 109,8 mg Emicizumab pro Behandlung diese zusammengesetzt aus zwei Durchstechflaschen mit jeweils 150mg/ml (je in 0,4ml).</p>

Literaturverzeichnis

- Leissinger et al., N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1684-92
- Antunes et al., Haemophilia. 2014 Jan;20(1):65-72

5.9 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.07.2018
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</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 02.07.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Emicizumab (Hemlibra ®) der Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Emicizumab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA die Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und/oder die Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraction) fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Dabei ist anzumerken, dass die gesamte vom Hersteller vorgelegte Evidenz aus einer randomisierten direkt vergleichenden Studie, einem adjustierten indirekten Vergleich, Vorher-nachher-Vergleichen sowie Vergleichen aus einzelnen Studienarmen vom IQWiG als nicht verwertbar ausgeschlossen wurde.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Unbegründete und selektive Auswahl der Kriterien zur	Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prüfung der Ähnlichkeit im indirekten Vergleich</p> <p>Der Hersteller legt in seinem Dossier u.a. einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Darin werden zu Emicizumab die Zulassungsstudie HAVEN 1 und zur Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA mit dem Brückenkomparator aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten verwendet. Der indirekte Vergleich wird vom IQWiG nicht akzeptiert, insb. da die eingeschlossenen Studien als nicht ähnlich genug eingestuft werden.</p> <p>Ursächlich hierfür sei nach Auffassung des IQWiG insbesondere, dass die Blutungsraten im Brückenkomparator für den Endpunkt Gelenkblutungen zwischen den Studien HAVEN 1 sowie den Studien PROOF und ProFEIBA deutliche Unterschiede (Median und Mittelwert) aufweisen. Die werde für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate (behandelte Blutungen) bestätigt, die die Raten hier (Median) nicht in einer vergleichbaren Größenordnung lägen.</p> <p>Die Beurteilung des IQWiG zur Ähnlichkeit der Studien basiert jedoch auf einer nicht näher begründeten und selektiven Auswahl der Kriterien. So zeigt sich zugleich, dass für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate im Mittelwert sowohl für behandelte Blutungsraten (26,2 in HAVEN 1 und ProFEIBA, 33,1 in PROOF) wie auch für alle Blutungsraten (30,8 in HAVEN 1, 26,2 in ProFEIBA, 33,1 in PROOF) vergleichbare Werte vorliegen. Auch bei allen Blutungsraten zeigen sich im Median vergleichbare Größenordnung (30,2 in HAVEN 1, 28,7 bei</p>	<p>eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA®) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p> <p>Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PROOF). Auf Basis dieser Ergebnisse wären die Studien als ähnlich anzusehen und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsrate (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p>
<p>Intraindividuelle Vergleiche trotz dramatischer Effekte abgelehnt</p> <p>Der Hersteller legt zwei intraindividuelle Vergleiche vor. Die Vergleiche der Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten basieren auf Patientendaten aus der Beobachtungsstudie BH29768 sowie aus Zulassungsstudien HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) und HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre). Diese Ergebnisse werden vom IQWiG gänzlich ausgeschlossen mit der Begründung, dass der Hersteller es nicht gewährleisten kann, in den Studien ausreichend ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung herzustellen. Demzufolge sollen die jeweiligen Teilpopulationen der Studie BH29768 keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten. Dadurch seien nach Auffassung des IQWiG die Blutungsrate möglicherweise höher als unter einer angemessenen Behandlung, was zu einer Überschätzung des Effekts von Emicizumab führen könnte.</p> <p>Unabhängig von der vom IQWiG geäußerten Kritik bzw. einer potenziellen Verzerrung des Effekts zugunsten von Emicizumab ist jedoch festzustellen, dass in den intraindividuellen Vergleichen mehrere Effekte vorliegen, die als dramatisch einzustufen wären:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Blutungsepisoden: RR: 0,16 für 	<p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsrate nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsrate unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsene/Jugendliche bzw. RR: 0,16 für Kinder,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandelte Blutungsepisoden: RR: 0,12 für Erwachsene/Jugendliche bzw. RR: 0,02 für Kinder, • Gelenkblutungsepisoden: RR: 0,06 für Erwachsene/Jugendliche bzw. RR: 0,02 für Kinder. <p>Durch die Größenordnung der vorliegenden Effekte beim Vergleich der Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten kann davon ausgegangen werden, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematische Verzerrung zurückzuführen sind. Angesichts der vorliegenden dramatischen Effekte ist daher der Ausschluss dieser Ergebnisse als unverhältnismäßig einzustufen. Die vorliegenden Ergebnisse aus intraindividuellen Vergleiche sind nach Auffassung des vfa in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.10 Stellungnahme von Professor Oldenburg (Universitätsklinik Bonn)

Datum	<< 23.Juli.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Emicizumab - 2018-04-01-D-348>>
Stellungnahme von	<< Prof. Oldenburg/PI HAVEN 1/Universitätsklinik Bonn >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Stellungnahme - Emicizumab - 2018-04-01-D-348</i>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie zu Emicizumab</p> <p>Von den pharmakologischen Eigenschaften her (lange Halbwertszeit, 1 mal wöchentl. Gabe subcutan, gleichbleibende Wirkspiegel) ist Emicizumab eine Substanz für die Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Vorhandensein von Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII (Oldenburg et al. 2017). Emicizumab ist keine Substanz für die Akutbehandlung von Blutungen oder die Durchführung von Operationen, da hierfür keine ausreichenden Thrombinspiegel erreicht werden.</p> <p>Dementsprechend sollte die Vergleichstherapie die prophylaktische Gabe des Bypasspräparates APCC (FEIBA) sein. APCC kann sowohl für eine Prophylaxe, als auch für die Akutbehandlung von Blutungen und Durchführung von Operationen eingesetzt werden.</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p><u>Anmerkung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglich bestimmten</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Die Prophylaxe von Hämophilie A Patienten ohne Hemmkörper mit Faktor VIII ist etabliert und erfolgt in der Regel jeden 2. Tag oder 3 mal wöchentlich (entspricht einer Gabe etwa alle 4 Halbwertszeiten). Mit einer Prophylaxe mit Faktor VIII wird die jährliche Blutungsrate um etwa 80-90% reduziert (Manco-Johnson et al. 2007, Manco-Johnson et al. 2017, Gringeri et al. 2011, Tagliaferri et al. 2017).</p> <p>Bei Hämophilie A-Patienten mit Hemmkörper wird die Blutungsrate mit einer APCC-Prophylaxe dagegen nur um etwa 60-70% reduziert (Leissingner et al. 2011, Antunes et al. 2014). Ein Grund hierfür ist die kurze Halbwertszeit von APCC von 6 Stunden (Varadi et al. 2003). Unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten müsste APCC alle 4 Halbwertszeiten, also etwa täglich, gegeben werden. In den beiden randomisierten prospektiven Studien mit APCC - ProFEIBA und PROOF - wurde APCC nur dreimal wöchentlich, bzw. alle 2 Tage gegeben. Dieses Studiendesign wurde gewählt i) aus Gründen der Patientenadhärenz, ii) weil diese Substitutionsintervalle bei den Nicht-Hemmkörperpatienten etabliert sind und iii) aus Kostengründen (Leissingner et al. 2011, Antunes et al. 2014). APCC ist etwa doppelt so teuer wie Faktor VIII. Ein Steigerung der Substitutionsintervalle auf tägliche APCC-Gaben würde die Kosten im Vergleich zu einer Faktor VIII-Prophylaxe etwa</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nachgang zur mündlichen Anhörung, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Therapiesituation der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern, wird als gerechtfertigt angesehen. In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten, so dass eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern in der Regel keine geeignete Therapieoption darstellt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher allein Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in einem patientenindividuellen Therapieregime – in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit – in Frage.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>vervierfachen.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist die Prophylaxe mit APCC bei Patienten mit Hemmkörpern deutlich weniger verbreitet als die Prophylaxe mit Faktor VIII bei Patienten ohne Hemmkörpern. Zudem ist das Prophylaxeschema mit APCC sehr viel heterogener und wird zwischen zweimal täglich und 2-3 mal wöchentlich gegeben (Escuriola-Ettinghausen et al. 2010, Leissinger et al. 2011, Antunes et al. 2014). Hierbei entspricht zweimal tägl. der Empfehlung der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer bei Immuntoleranztherapie und jeden 2. Tag bzw. dreimal wöchentlich den Intervallen bei der PROOF bzw. der ProFEIBA-Studien.</p> <p>Daher entspricht das Studiendesign der HAVEN 1-Studie dem Versorgungsalltag. In Arm A und B wird die Emicizumab-Prophylaxe gegen eine On-Demand-Therapie mit APCC verglichen. Im Arm C erfolgt zunächst prospektiv für 6 Monate eine Prophylaxe mit APCC mit den o. g. genannten heterogenen Schemata, danach wurde die Therapie umgestellt auf eine 6-monatige Prophylaxe mit Emicizumab und die Blutungsraten vor und nach Umstellung miteinander verglichen.</p> <p>Zudem gibt es bislang keine prospektiven, randomisierten Head-to-</p>	<p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>Begründung: Die Nutzenbewertung basiert u.a. auf der direkt vergleichenden Zulassungsstudie HAVEN 1. Dabei handelt es sich</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Head-(Zulassungs-) Studien in der Hämophilie A, weder mit APCC bei Hämophilie-Patienten mit Hemmkörper noch mit Faktor VIII bei Hämophiliepatienten ohne Hemmkörper. Es wurde bisher immer die Wirksamkeit eines neuen Präparates in der Prophylaxe (teilweise mit variierenden Schemata) gegenüber einer On-Demand-Therapie verglichen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Studiendesign der HAVEN 1-Studie entspricht dem Versorgungsalltag von Patienten mit Hämophilie und Vorliegen von Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII.</p>	<p>um eine offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern über einen Zeitraum von 6 Monaten vergleicht. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Hemmkörpern und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten im randomisierten Teil der Studie (insg. $n=53$) waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Dauerprophylaxe mit Emicizumab (Arm A, $n=35$) oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B, $n=18$) randomisiert. Die Studie enthält neben diesen randomisierten Armen zusätzlich zwei weitere, nicht randomisierte Arme, in denen die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Indirekter Vergleich, Ähnlichkeit der Pro-FEIBA, der PROOF und der HAVEN1 Studie</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest, dass die Studien PROOF und ProFEIBA nicht ausreichend ähnlich zur HAVEN1 Studie seien und daher nicht als Brückenkomparator genutzt werden können.</p> <p>ProFEIBA umfasst 26 Patienten, die eine Cross-Over-Studie über jeweils 6 Monate Prophylaxe mit APCC (85 IU / kg KG dreimal pro Woche) und 6 Monate On-Demand-Therapie mit einer 3 monatigen Wash-Out-Phase durchlaufen haben. Die Hälfte der Patienten begannen mit der Prophylaxebehandlung die andere Hälfte der Patienten begannen mit der Bedarfsbehandlung.</p> <p>PROOF umfasst 34 Patienten von denen jeweils 17 Patienten prospektiv, randomisiert über 12 Monate eine Prophylaxe mit APCC oder eine On-Demand-Behandlung durchgeführt haben.</p>	<p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA®) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>HAVEN 1 umfasst insgesamt 102 Patienten, von denen 53 Patienten 2:1 randomisiert wurden in Arm A (6 Monate Prophylaxe mit Emicizumab) und Arm B (6 Monate On-Demand-Behandlung). 49 Patienten in Arm C, die zuvor eine Prophylaxe mit APCC durchgeführt hatten, erhielten für 6 Monate eine Prophylaxe mit Emicizumab. 24 der 49 Patienten durchliefen vor Umstellung auf Emicizumab prospektiv für 6 Monate eine Prophylaxe mit APCC (unterschiedliche Dosierungen, Festsetzung durch den behandelnden Arzt).</p> <p>Bei den On-Demand-Gruppen für ProFEIBA, PROOF und HAVEN1 lag die mittlere Gesamt-ABR (nur behandelte Blutungen) bei 26,2, 28,7 (Median) und 23,3.</p> <p>Damit liegt die Zahl der Blutungen in den jeweiligen On-Demand-Armen in einer sehr ähnlichen Größenordnung.</p> <p>Bei der Prophylaxe mit APCC bzw. Emicizumab lag die mittlere Gesamt-ABR für ProFEIBA, PROOF und HAVEN1 bei 10,0 , 7,9 (hier Median) und 2,9 (Arm A) bzw. 3,3 (Arm C).</p>	<p>Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Die etwas geringere Gesamt-ABR bei der PROOF-Studie kann zum Teil – im Vergleich zur ProFEIBA-Studie - mit der längeren Beobachtungszeit erklärt werden und der zunehmenden Konsolidierung der Blutungsrate bei längerer Prophylaxedauer (12 Monate, wobei die mediane Gesamt-ABR in den ersten 6 Monaten 8,0 und in den zweiten 6 Monaten 5,9 betrug). Die Konsolidierung der ABR mit längerer Prophylaxe ist ein bekanntes Phänomen, das auch in anderen Studien, u. a. in der Extensionsstudie mit Emicizumab, beobachtet wurde. Zu einem weiteren Teil kann der Unterschied der Gesamt-ABR auch durch die etwas kürzeren Substitutionsintervalle in der PROOF-Studie erklärt werden. Bei der ProFEIBA-Studie war jede Woche ein Intervall 3 Tage lang, bei der PROOF-Studie betragen die Substitutionsintervalle immer genau 2 Tage. Der dritte Tag bei der ProFEIBA-Studie liegt außerhalb des pharmakodynamischen Wirksamkeitsprofils von APCC (4 Halbwertszeiten, entsprechen 24 Stunden), so dass hier ein erhöhtes Risiko für Blutungen bestand.</p> <p>Die sehr deutlichen Unterschiede in der mittleren Gesamt-ABR zwischen APCC-Prophylaxe und Emicizumab-Prophylaxe in der ProFEIBA-, PROOF- und HAVEN1-Studie mit 10,0 , 7,9 (hier Median) und 2,9 (Arm A) bzw. 3,3 (Arm C) erklären sich dadurch,</p>	<p>Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>dass bei APCC – im Gegensatz zu Emicizumab – die Dosierungsintervalle nicht dem pharmakodynamischen Wirkungsbereich entsprachen. Bei einer Halbwertszeit von 6 Stunden für APCC beträgt dieser etwa 1 Tag (entspricht 4 Halbwertszeiten), die Substitutionen mit APCC erfolgten aber jeden 2. Tag (PROOF) bzw. dreimal pro Woche (ProFEIBA). Die nicht dem pharmakodynamischen Wirksamkeitsprofil entsprechenden Substitutionsintervalle sind der Grund dafür, dass in der ProFEIBA- und in der PROOF-Studie nur eine Absenkung der ABR um 62% bzw. 72,5% erreicht wurde. In der HAVEN 1 Studie betrug die Absenkung der mittleren Gesamt-ABR 87%.</p> <p>Des weiteren wird vom IQWiG angeführt, dass im Arm C die mittlere Gesamt-ABR unter APCC-Prophylaxe bei 24 Patienten 15,7 (Median) betrug und damit deutlich über der mittleren Gesamt-ABR im Prophylaxe-Arm der ProFEIBA- Studie (10,0) und der PROOF-Studie (hier Median 7,9) lag. Als Erklärung sehe ich zum einen die sehr unterschiedlichen Prophylaxeschemata mit APCC in der HAVEN 1-Studie und zum anderen das Einschlusskriterium vom mindestens 2 Blutungen in den 6 Monaten vor Studieneinschluss. Mindestens zwei Blutungen war auch das Einschlusskriterium für den Wechsel von APCC-Prophylaxe auf eine Emicizumab-Prophylaxe (Arm C). Bei der PROOF- und der ProFEIBA-Studie hatten 2 bzw. 6 Patienten überhaupt keine</p>	<p>für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Blutung im Beobachtungszeitraum.</p> <p>Berücksichtigt man die dargelegten Argumente für die beobachteten Unterschiede in den Studien, dann sind diese meines Erachtens sehr wohl ähnlich und miteinander als Brückenkomparator vergleichbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die ProFEIBA- und die PROOF-Studie sind als Brückenkomparator für die HAVEN 1-Studie anwendbar.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Wirksamkeitsvergleich von APCC und EMICIZUMAB</p> <p>Bei der ProFEIBA-Studie kam es zu einer Reduktion der mittleren Gesamt ABR von 26,2 im On-Demand-Arm auf 10,0 im Prophylaxe-Arm mit APCC.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Patientenpopulation a:</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Bei der PROOF-Studie kam es zu einer Reduktion der medianen Gesamt ABR von 28,7 im On-Demand-Arm auf 7,9 im Prophylaxe-Arm mit APCC.</p> <p>Bei der HAVEN 1-Studie kam es zu einer Reduktion der mittleren Gesamt ABR von 23,3 im On-Demand-Arm (Arm B) auf 2,9 im Prophylaxe-Arm mit Emicizumab (Arm A). Im Arm C kam es zu einer Reduktion der mittleren Gesamt-ABR von 15,7 im Prophylaxezeitraum mit APCC auf 3,3 im Prophylaxezeitraum mit Emicizumab.</p> <p>Zu berücksichtigen ist bei den Unterschieden, dass die Substitutionsintervalle von jeden 2. Tag in der PROOF- und dreimal wöchentlich in der ProFEIBA-Studie nicht der pharmakodynamischen Halbwertszeit von APCC (Halbwertszeit 6 Stunden, entspricht Wirkdauer von etwa 1 Tag = 4 Halbwertszeiten) entsprechen, d. h. nicht das ganze Intervall durch eine APCC-Wirkung abgedeckt ist. Studien zu kürzeren Substitutionsintervallen mit APCC gibt es nicht. Bei Emicizumab liegt dagegen der Gesamtzeitraum der Prophylaxe im pharmakodynamischen Wirkungsprofil.</p>	<p>quantifizierbaren Zusatznutzen vor. [...] <u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern liegen für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden RCT HAVEN 1 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt annualisierte Blutungsraten insbesondere für behandelte Blutungen und Gelenkblutungen statistisch signifikante, positive Effekte zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Es werden Vorteile in der ABR gesehen, die insbesondere aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Angemessenheit der eingesetzten Therapieregime (Prophylaxe vs. Bedarfbehandlung) als nicht quantifizierbar bewertet werden. Darüber hinaus lässt sich für den statistisch</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Die HAVEN 1-Studie zeigt, dass bei Patienten mit einer Hämophilie A und Vorliegen von Hemmkörpern erstmals eine Prophylaxewirksamkeit mit einer mittleren Gesamt-ABR von 2,9-3,3 erreicht werden kann. Diese Prophylaxewirksamkeit entspricht damit hinsichtlich der Gesamt-ABR der Prophylaxe bei Hämophilie-A-Patienten ohne Hemmkörper (Manco-Johnson et al. 2007, Manco-Johnson et al. 2017, Gringeri et al. 2011, Tagliaferri et al. 2017).</p> <p>Damit liegt meines Erachtens ein beträchtlicher Zusatznutzen der Prophylaxe mit Emicizumab gegenüber der Prophylaxe mit APCC als Vergleichstherapie vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen der Prophylaxe mit Emicizumab gegenüber der Prophylaxe mit APCC als Vergleichstherapie vor.</p>	<p>signifikanten Vorteil für Emicizumab im patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand keine klinische Relevanz ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität zeigen sich für den <i>Haem-A-QoL</i>-Gesamtscore sowie für einzelne Domänen des <i>Haem-A-QoL</i> statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile unter Emicizumab-Prophylaxe gegenüber den Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Die Vorteile sind in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich für Emicizumab gegenüber einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für die Gesamtraten an SUE bzw. Abbrüchen aufgrund von UE weder Vor- noch Nachteile. Für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Emicizumab gegenüber der Kontrollintervention mit Bypassing-Präparaten, der jedoch als nicht schwerwiegend eingeschätzt wird. Die geringe Patientenzahl innerhalb der Studie HAVEN 1 erlaubt es allerdings derzeit nicht, eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Emicizumab vorzunehmen. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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>Population für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie abbildet, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie ausschließlich positive, in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbare Effekte, die durch die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen nicht in Frage gestellt werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, das Ausmaß des Zusatznutzens für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Patientenpopulation b:</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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)
		Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Literaturverzeichnis

Antunes SV, et al. Haemophilia 2014:65-72

Esculiola-Ettinghausen C and Kreuz W. Haemophilia 2010:90-100,

Gringeri A, et al. J Thromb Haemost 2011:700-10

Leissinger C, et al. N Engl J Med 2011:1684-1992

Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med 2007: 535-544

Manco-Johnson MJ, et al. J Thromb Haemost 2017: 2115-2124

Oldenburg J, et al., N Engl J Med 2017:809-818

Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer. 4. Auflage 2014: 58-68

Tagliaferri A, et al. Thromb Haemost 2015:35-45

Varadi K, et. Al. Thromb Haemost 2003:2374-2380

5.11 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	Stand: 23.07.2018
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hämophilie A), Nr. 642, Auftrag A18-20, Version 1.0, Stand: 27.06.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Hämophilie ist eine erbliche Blutgerinnungsstörung, die hauptsächlich bei Männern auftritt. Es gibt verschiedene Formen der Hämophilie, denen gemeinsam ist, dass das Blut betroffener Patienten nicht oder nur verzögert gerinnt, sodass es zu spontanen Blutungen kommen kann.</p> <p>Hämophilie A und B werden X-chromosomal-rezessiv vererbt, sodass fast ausschließlich Männer betroffen sind. Bei Hämophilie A besteht ein partieller oder vollständiger Mangel an Faktor VIII (FVIII), bei der Hämophilie B an Faktor IX (FIX). Dies beeinträchtigt die Blutgerinnung und führt zu einem erhöhten Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen.</p> <p>Der klinische Schweregrad der Hämophilie A und B korreliert eng mit der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren FVIII bzw. FIX. Bei schwerer Hämophilie besteht eine plasmatische Restaktivität von < 0,01 IU/ml (< 1 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen); bei mittelschwerer Hämophilie etwa 0,01–0,05 IU/ml (1–5 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen); und bei leichter Hämophilie > 0,05 bis < 0,4 IU/ml (> 5 % bis < 40 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen) (1).</p> <p>Die Inzidenz der Hämophilie A beträgt 1 auf 5000 männliche Geburten, die Inzidenz der Hämophilie B 1:30.000 (2). Es wird angenommen, dass in Deutschland etwa 10.000 Männer mit Hämophilie leben, etwa 3000 bis 5000 von ihnen mit der schweren Form. Seit 2005 müssen alle substituitionsbedürftigen Patienten mit angeborenen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämostasestörungen in Deutschland dem Deutschen Hämophileregister (DHR) gemeldet werden. Im Jahr 2017 waren das 1896 Hämophilie-A-Patienten, 589 davon Kinder und Jugendliche, sowie 344 Hämophilie-B-Patienten, 100 davon Kinder und Jugendliche (3).</p> <p>Die Hauptbehandlung der Hämophilie A besteht in der Substitutionstherapie mit dem fehlenden Gerinnungsfaktor, um eine ausreichende Blutstillung zu erreichen. Diese kann als regelmäßige Prophylaxe oder als On-demand-Behandlung, d. h. die Gabe von FVIII zum Zeitpunkt der Blutung, erfolgen. Bei unzureichender Behandlung führt die Hämophilie zu spontanen, schmerzhaften Blutungen in Gelenken und Muskeln sowie zu Eisenablagerungen im Knorpel, die Entzündungen und hämophile Arthropathien als Folge haben und Knorpeldegeneration sowie Schädigung der Knochenstruktur verursachen.</p> <p>Bei der Hemmkörper-Hämophilie richten sich spezifische IgG-Antikörper vor allem gegen FVIII oder FIX, aber auch gegen andere Gerinnungsfaktoren. Insbesondere bei Hämophilie A kommt es nach wiederholter FVIII-Substitution zur Bildung von Alloantikörpern gegen den therapeutisch applizierten FVIII mit einer Prävalenz von circa 15–30 %. Diese Hemmkörper, auch Inhibitoren genannt, inhibieren gezielt die prokoagulatorische Wirkung des Gerinnungsfaktors und erschweren die Therapie der Hämophilie. Die Hemmkörper werden durch den Titer und die Schnelligkeit der anamnestischen Reaktion auf die FVIII-Gabe charakterisiert. Der Titer, die Menge der Hemmkörper und damit die inhibitorische Aktivität, kann laborchemisch bestimmt werden und wird in Bethesda-Einheiten angegeben. Eine Bethesda-Einheit (BE) entspricht dabei der FVIII-inhibierenden Menge, die 50 % des Faktors innerhalb von zwei Stunden hemmt – gemessen unter</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Normalbedingung bei 37 °C entsprechend der Körpertemperatur (4).</p> <p>Ein hoher Titer der Hemmkörper besteht ab 5 BE/ml oder höher, solche Patienten werden „High Responder“ genannt, weil sie nach Gabe von FVIII sehr schnell eine Immunantwort und hohe Hemmkörpertiter entwickeln. Patienten mit einem Hemmkörpertiter von weniger als 5 BE/ml sind sog. „Low Responder“, weil bei ihnen nach Gabe von FVIII der Inhibitor-Titer nicht ansteigt. Diese Charakterisierung ist wichtig, weil Patienten mit einem niedrigen Titer mit der als Standard geltenden Substitutionstherapie in erhöhter Dosierung behandelt werden können, während Patienten mit einem hohen Titer nur mit sog. Bypassing-Präparaten (aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat(aPCC)/Factor-Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) oder rekombinanter aktivierter Faktor VII (FVIIa)) behandelt werden können (2). Im DHR waren 2017 31 Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A und Hemmkörpern gemeldet, 17 davon mit hohem Hemmkörper-Titer (≥ 5 BE/ml), sowie 52 Erwachsene mit Hemmkörpern, 6 davon mit hohem Titer (3).</p> <p>Emicizumab ist ein bispezifischer, humanisierter monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Gerinnungsfaktor IX (FIXa) und den Gerinnungsfaktor X (FX) verbindet, um die Funktion vom fehlenden aktivierten FVIII nachzuahmen. Emicizumab hat keine strukturelle Beziehung oder Sequenzhomologie zum humanen FVIII, sodass davon ausgegangen wird, dass der bispezifische monoklonale Antikörper die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII weder auslöst noch verstärkt (5).</p> <p>Emicizumab (Hemlibra®) wurde im Februar 2018 zur subkutanen Gabe als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern in allen Altersgruppen zugelassen. Die Zulassung durch die Europäische Kommission (EC) erfolgte nach einer beschleunigten Beurteilung („accelerated</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
assessment“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens. Eine solche Beurteilung ist für Arzneimittel möglich, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere für diejenigen, die therapeutische Innovationen darstellen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung, S. 10 Dossier pU Modul 4A, S. 23	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Es soll der Zusatznutzen von Emicizumab für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis und/oder mit einem Bypassing-Präparat bewertet werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) berücksichtigt zusätzlich den Vergleich mit der Bedarfsbehandlung (On-demand-Therapie), um – nach eigener Aussage – den Versorgungsalltag adäquat abbilden zu können. Der G-BA geht davon aus, dass eine alleinige Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität für das angestrebte Therapieziel einer Routineprophylaxe nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) erachtet werden kann und berücksichtigt diese daher nicht.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab</p> <table border="1" data-bbox="315 1015 1245 1318"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1015 450 1078">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 1015 696 1078">Indikation^a</th> <th data-bbox="696 1015 1245 1078">ZVT^{b, c}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1078 450 1318">1</td> <td data-bbox="450 1078 696 1318">Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern</td> <td data-bbox="696 1078 1245 1318"> <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.</p>	Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^{b, c}	1	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	<ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^{b, c}						
1	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	<ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) 						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). c: Eine alleinige Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität wird für das angestrebte Therapieziel einer Routineprophylaxe nicht als ZVT erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 10 Dossier pU Modul 4A, S. 24</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, ergänzt diese aber um die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, weil diese – nach Aussage des pU – im deutschen Versorgungsalltag bei Patienten mit FVIII-Hemmkörpern häufig zum Einsatz kommen soll.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die ZVT des G-BA nachvollziehbar.</p> <p>In der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten mit hohem Blutungsrisiko (schwere Hämophilie A) wird zwischen einer bedarfsorientierten („on-demand“) und einer kontinuierlichen Substitutionstherapie (Dauerprophylaxe) unterschieden. Für die Überlegenheit einer Dauerprophylaxe gegenüber einer On-demand-Therapie besteht auf Basis der Daten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) eine klare Evidenz (6). Dementsprechend erscheint es folgerichtig, die beiden Therapieansätze auf Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern zu übertragen. Bei vielen dieser Patienten ist aufgrund des hohen Hemmkörper-Titers die Gabe von plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis nicht möglich und der Einsatz von Bypassing-Präparaten zwingend erforderlich. Eine klare Unterscheidung zwischen einer On-demand-Therapie und einer kontinuierlichen Prophylaxe kann deshalb nur auf Basis des Verabreichungsmodus der Bypassing-Präparate erfolgen. Eine längerfristige kontinuierliche Gabe von Bypassing-Präparaten ist jedoch aufgrund der erforderlichen hohen Injektionsfrequenz und potenzieller Nebenwirkungen schwierig. Dies führt im klinischen Alltag meist zu einem Wechsel zwischen einer kurzfristigeren Dauertherapie</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p><u>Anmerkung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglich bestimmten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und einer On-demand-Therapie, sodass eine dauerhafte Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten im Versorgungsalltag äußerst selten vorkommt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ muss dabei auch berücksichtigt werden, dass aufgrund der Pharmakokinetik von Emicizumab (lange Wirkdauer) eine Unterscheidung zwischen einer On-demand-Therapie und einer Dauerprophylaxe für diesen monoklonalen Antikörper nicht möglich ist. Emicizumab ist ein Wirkstoff, der die Funktion von FVIII nachahmt und so die Blutgerinnung trotz Hemmkörpern wiederherstellt. Damit besteht ein neuer Behandlungsansatz in der Therapie von Hämophilie A mit Hemmkörpern, der sich grundlegend von allen bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten unterscheidet.</p> <p>Insofern ist die Festlegung auf eine Routineprophylaxe als ZVT von Seiten des G-BA gut nachvollziehbar und sinnvoll, da der Begriff der Routineprophylaxe für die Patienten sowohl die On-demand-Therapie als auch die Dauerprophylaxe umfasst. Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern stellen eine sehr heterogene Population dar, für die keine „Standardtherapie“ besteht. Bei diesem Patientenkollektiv ist eine Routineprophylaxe aus klinischer Sicht nicht zwingend mit einer Dauergabe von Bypassing-Präparaten gleichzusetzen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist das Vorgehen des G-BA – bei einem neuen Wirkstoff zur prophylaktischen Therapie diesen mit der bisher üblichen prophylaktischen Therapie zu vergleichen – prinzipiell nachvollziehbar. Im besonderen Fall von Emicizumab muss aber aus klinischer Sicht dem Umstand Rechnung getragen werden, dass es eine „übliche“ prophylaktische Therapie nicht gibt, weil eine klare Unterscheidung zwischen prophylaktischer und On-demand-Behandlung nicht immer möglich ist.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nachgang zur mündlichen Anhörung, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Therapiesituation der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern, wird als gerechtfertigt angesehen. In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten, so dass eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern in der Regel keine geeignete Therapieoption darstellt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher allein Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in einem patientenindividuellen Therapieregime – in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit – in Frage.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Die AkdÄ stimmt der ZVT des G-BA zu und weist darauf hin, dass die Routineprophylaxe für Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern sowohl die On-demand-Therapie als auch die Dauerprophylaxe umfasst.							
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12 ff.</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 64 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU reichte für die Nutzenbewertung die Ergebnisse aus fünf Studien ein, von denen nur zwei Emicizumab als Intervention beinhalten.</p> <p>Ein direkter Vergleich mit einer anderen Therapie erfolgte dabei nur im randomisierten Teil der Zulassungsstudie HAVEN 1 (über 24 Wochen). Daten aus dem nicht randomisierten Teil der HAVEN-1-Studie werden zu Vorher-nachher-Vergleichen mit den Daten aus einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Behandlung mit Bypassing-Präparaten (BH29768 (nichtinterventionelle Studie, NIS)) herangezogen.</p> <p>In der Studie HAVEN 2 wurde Emicizumab als Routineprophylaxe bei pädiatrischen Patienten ohne Kontrollarm verabreicht. Auch zu dieser Patientenkohorte erfolgen Vorher-nachher-Vergleiche mit den Daten aus der Studie BH29768 (NIS).</p> <p>Der pU reichte des Weiteren einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Routineprophylaxe mit Emicizumab in der HAVEN-1-Studie und einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten über einen Brückenkomparator ein. Dafür werden die Studien ProFEIBA und PROOF herangezogen.</p> <p>Alle eingereichten Studien und Vergleiche des pU sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Eingereichte Studien und Vergleiche</p> <table border="1" data-bbox="315 1331 1245 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1331 472 1366">Studie</th> <th data-bbox="472 1331 887 1366">Intervention</th> <th data-bbox="887 1331 1245 1366">Vergleich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Intervention	Vergleich				<p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt:</p> <p>Die Nutzenbewertung basiert u.a. auf der direkt vergleichenden Zulassungsstudie HAVEN 1. Dabei handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern über einen Zeitraum von 6 Monaten vergleicht. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Hemmkörpern und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten im randomisierten Teil der Studie (insg. $n=53$) waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Dauerprophylaxe mit Emicizumab (Arm A, $n=35$) oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B, $n=18$) randomisiert. Die Studie enthält neben diesen</p>
Studie	Intervention	Vergleich						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HAVEN 1 (BH29884)	randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A) vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) bei Patienten ≥ 12 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • direkter Vergleich mit der Bedarfsbehandlung • adjustierter indirekter Vergleich • Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien 	randomisierten Armen zusätzlich zwei weitere, nicht randomisierte Arme, in denen die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant. [...] <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA[®], als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt.</p> [...]
	nicht randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • zwei weitere Studienarme zur Routineprophylaxe mit Emicizumab bei Patienten ≥ 12 Jahre (Arm C und Arm D) • Wechsel von der Bedarfsbehandlung auf eine Routineprophylaxe mit Emicizumab nach Woche 24 (Arm B_{EMI}) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorher-nachher-Vergleich • Teilpopulation Arm C • deskriptive Darstellung • Arm C, Arm D, Arm B_{EMI} 		
PROOF	RCT zur Routineprophylaxe mit FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit FEIBA	<ul style="list-style-type: none"> • adjustierter indirekter Vergleich 		
ProFEIBA	RCT zur Routineprophylaxe mit FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit FEIBA	<ul style="list-style-type: none"> • adjustierter indirekter Vergleich 		
BH29768 (NIS)	prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlung mit Bypassing-Präparaten gemäß lokaler Standards <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Patienten ≥ 12 Jahre • Kohorte B: Patienten < 12 Jahre • Kohorte C: Patienten ≥ 12 Jahre ohne Hemmkörper 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorher-nachher-Vergleiche • Teilpopulation Kohorte A • Teilpopulation Kohorte B • Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien • Kohorte A 		
HAVEN 2	einarmige Studie zur	<ul style="list-style-type: none"> • Vorher-nachher-Vergleich 		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 64–112, 176–229</p>	<p>randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie an 109 männlichen Jugendlichen und Erwachsenen (im Alter von 12 bis 75 Jahren) mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern (mit hohem Titer ≥ 5 BE/ml). Die Studienteilnehmer waren zuvor entweder „on demand“ oder prophylaktisch mit FVIII-Bypassing-Präparaten behandelt worden. Die 53 risikoadjustiert „on-demand“ behandelten Patienten wurden stratifiziert nach der Blutungsrate in den vorangegangenen 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9) im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Emicizumab (Arm A, n = 35) oder keine Prophylaxe (Arm B, n = 18). Die zuvor mit Prophylaxe kontinuierlich behandelten 49 Patienten wurden dem Arm C zugeteilt und erhielten Emicizumab. Patienten die vormals entweder prophylaktisch oder „on-demand“ mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, und vor Abschluss der Rekrutierung nicht mehr in die Arme A oder B bzw. C eingeschlossen werden konnten, wurden dem Arm D (n = 7) zugeteilt und mit Emicizumab behandelt (7).</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Wirksamkeit von Emicizumab evaluiert anhand der annualisierten Blutungsrate (ABR) behandelter Blutungen im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Arm A vs. Arm B), wobei Blutungen aufgrund von Operationen und Behandlungen nicht als Ereignis gewertet wurden. Nach 24 Wochen war der randomisierte Teil der Studie beendet. Die Patienten aus Arm B konnten danach auf eine Behandlung mit Emicizumab (Routineprophylaxe) wechseln und werden bis August 2018 beobachtet.</p> <p>Etwa die Hälfte der Patienten im Arm C (n = 49) war vor Aufnahme in die HAVEN-1-Studie in einer NIS (BH29768, n = 24) eingeschlossen (siehe Seite 10). Die dabei erfasste Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten wurde im intraindividuellen Vergleich der Prophylaxe mit Emicizumab gegenübergestellt. Sekundäre Endpunkte waren die ABR</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12–13</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 64–112, 176–229</p>	<p>aller Blutungen, der Spontanblutungen, Gelenkblutungen und Zielgelenkblutungen. Zielgelenke wurden als große Gelenke (z. B. Hüfte, Ellbogen, Handgelenk, Schulter, Knie und Knöchel) definiert, in denen wiederholt Blutungen auftreten (\geq drei Blutungen im selben Gelenk über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Studienbeginn) Des Weiteren wurden die Reduktion der Anzahl an Blutungen (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, der Gesundheitszustand, Abwesenheitstage von Schule/Beruf, Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen und die Verträglichkeit untersucht (7).</p> <p>HAVEN 2</p> <p>Die Studie HAVEN 2 (NCT02795767) ist eine offene, multizentrische, einarmige Phase-III-Studie, in die Kinder (unter 12 Jahren) und Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht unter 40 kg) mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern eingeschlossen werden. Für die Zulassung von Emicizumab reichte der pU die Daten einer Interimsanalyse (Datenschnitt: 28.10.2016) ein (8). Zu diesem Zeitpunkt waren 23 Patienten eingeschlossen, die zuvor entweder episodisch oder prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt worden waren. Für die Nutzenbewertung legte der pU die Daten der Interimsanalyse zum 29.01.2018 vor, zu diesem Zeitpunkt waren bereits 63 Patienten eingeschlossen.</p> <p>Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit von Emicizumab, definiert als Anzahl der Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt werden mussten. Sekundäre Endpunkte waren die Reduktion der Anzahl aller Blutungen, der spontanen Blutungen, der Gelenkblutungen und der Blutungen in Zielgelenken. Die ersten vier Wochen wird Emicizumab in der Dosis 3 mg/kg/Woche verabreicht, danach die Erhaltungsdosis von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 427 271 539">IQWiG Dossier- bewertung, S. 15–17</p> <p data-bbox="147 555 271 639">Dossier pU Modul 4A, S. 119–156</p> <p data-bbox="147 916 271 1027">IQWiG Dossier- bewertung, S. 15–17</p> <p data-bbox="147 1043 271 1128">Dossier pU Modul 4A, S. 119–156</p>	<p data-bbox="315 371 1252 467">1,5 mg/kg/Woche. Für individuelle Patienten mit suboptimaler Blutungskontrolle ist eine Steigerung der Erhaltungsdosis auf 2,25 oder 3 mg/kg/Woche erlaubt.</p> <p data-bbox="315 488 461 515">Pro-FEIBA</p> <p data-bbox="315 539 1252 943">Pro-FEIBA war eine offene, randomisierte kontrollierte Phase-II/III-Studie mit Cross-over-Design, in die Erwachsene und Kinder (ab 2 Jahre) mit Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentierten FVIII-Hemmkörpern mit hohem Titer (> 5 BE/ml) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen wurden. Sie bekamen entweder eine Prophylaxe mit aPCC/FEIBA (n = 17) oder eine Bedarfsbehandlung mit aPCC/FEIBA (n = 17). Nach sechs Monaten erfolgte eine Washout-Phase von drei Monaten, nach der je 14 Patienten auf das jeweils andere Behandlungsregime umgestellt wurden. Primärer Endpunkt war die Reduktion der ABR, sekundäre Endpunkte waren die Reduktion der Episoden von Zielgelenkblutungen bzw. von Gelenkblutungen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit (9).</p> <p data-bbox="315 963 416 991">PROOF</p> <p data-bbox="315 1015 1252 1372">PROOF war eine offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in die Kinder und Erwachsene Patienten (≥ 4 bis ≤ 65 Jahre) mit Hämophilie A oder B und FVIII-Hemmkörpern mit hohem Titer (> 5 BE/ml) eingeschlossen wurden. Über zwölf Monate wurde dabei die Prophylaxe mit aPCC/FEIBA (n = 17) mit der Bedarfsbehandlung mit aPCC/FEIBA (n = 19) verglichen. Primärer Endpunkt war die Reduktion der ABR über einen Zeitraum von zwölf Monaten ± 14 Tage, sekundäre Endpunkte die ABR (Gelenkblutung, Zielgelenkblutung und anderer anatomischer Lokalisationen), Auftreten neuer Zielgelenke, Schmerzen, Beweglichkeit der Gelenke, hämostatische Wirksamkeit, der Gesamtverbrauch an FEIBA, die Anzahl benötigter Infusionen zur</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung einer Blutungsepisode, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit (10).	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12–13</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 73–112</p>	<p><u>Bewertung der vorgelegten Evidenz</u></p> <p>Direkter Vergleich</p> <p>Anhand der Daten der Studie HAVEN 1 erfolgt der direkte Vergleich zwischen der Prophylaxe mit Emicizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm A vs. Arm B).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG beantwortet dieser Vergleich nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, da diese ausschließlich den Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten umfasst. Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe werden als eigenständige Therapieregime eingestuft. Deshalb wird der Argumentation des pU, dass die Bedarfsbehandlung in der Versorgungsrealität einen vergleichbaren Stellenwert zur Routineprophylaxe hat, nicht gefolgt.</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Für einen Vergleich der Wirksamkeit von zwei verschiedenen Arzneimitteln müssen grundsätzlich die Schwere der Erkrankung und das entsprechende Therapieregime vergleichbar sein. Auf den ersten Blick erscheint es daher nicht verständlich, weshalb der pU eine prophylaktische Gabe mit Emicizumab nur mit einer bedarfsorientierten Therapie mit Bypassing-Arzneimitteln direkt vergleicht. Es könnte angenommen werden, dass mit diesem Studienkonzept die Gefahr der Verzerrung dahingehend besteht, dass die Wirksamkeit von Emicizumab gerade bei den Patienten mit schwerer Hämophilie und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Patientenpopulation a:</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern liegen für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden RCT HAVEN 1 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hemmkörper-Bildung, die eine prophylaktische Dauertherapie benötigen, nicht evaluiert wurde.</p> <p>Die AkdÄ möchte hierzu darauf hinweisen, dass bei genau diesen Patienten, für die aufgrund des hohen Inhibitor-Titers nur der Einsatz von Bypassing-Präparaten infrage kommt, der Unterschied zwischen einer On-demand-Therapie und einer kontinuierlichen Prophylaxe nur im Verabreichungsmodus der Bypassing-Präparate besteht. Eine klare Unterscheidung ist daher in der klinischen Praxis – auch aufgrund des häufigen Wechsels zwischen den Therapieregimen – nicht möglich.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ widerspricht daher der in der HAVEN-1-Studie vorgenommene Vergleich zwischen Emicizumab in der Routineprophylaxe und einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten nicht der vom G-BA vorgegebenen ZVT, da eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten nicht zwingend und ausschließlich aus einer langfristigen kontinuierlichen Gabe eines Bypassing-Präparates bestehen muss und im klinischen Alltag auch nicht so umgesetzt wird.</p> <p>Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines neuen Therapieprinzips bei Hemmkörper-Hämophilie mit dem bispezifischen, humanisierten monoklonalen Antikörper Emicizumab ist aus Sicht der AkdÄ klinisch relevant, weil erstmalig ein Wirkstoff vorliegt, der sowohl an den FIXa als auch an den FX bindet, letzteren dadurch aktiviert und so die FVIII-Wirkung nachahmt. Die Daten der HAVEN-1-Studie lassen daher die Interpretation zu, dass eine Emicizumab-Therapie einer Routineprophylaxe auf Basis einer On-demand-Therapie zur Blutungsprophylaxe überlegen ist. Diese Ergebnisse in Kombination mit den verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften und der subkutanen Gabe rechtfertigen aus Sicht der AkdÄ die Anerkennung eines patientenrelevanten Zusatznutzens.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt annualisierte Blutungsraten insbesondere für behandelte Blutungen und Gelenkblutungen statistisch signifikante, positive Effekte zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Es werden Vorteile in der ABR gesehen, die insbesondere aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Angemessenheit der eingesetzten Therapieregime (Prophylaxe vs. Bedarfbehandlung) als nicht quantifizierbar bewertet werden. Darüber hinaus lässt sich für den statistisch signifikanten Vorteil für Emicizumab im patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand keine klinische Relevanz ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität zeigen sich für den <i>Haem-A-QoL</i>-Gesamtscore sowie für einzelne Domänen des <i>Haem-A-QoL</i> statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile unter Emicizumab-Prophylaxe gegenüber den Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Die Vorteile sind in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich für Emicizumab gegenüber einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für die Gesamtraten an SUE bzw. Abbrüchen aufgrund von UE weder Vor- noch Nachteile. Für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigt sich ein statistisch</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 459 271 564">IQWiG Dossier- bewertung, S. 13–17</p> <p data-bbox="147 587 271 660">Dossier pU Modul 4A, S. 113–156</p> <p data-bbox="147 858 271 963">IQWiG Dossier- bewertung, S. 13</p> <p data-bbox="147 1034 271 1139">IQWiG Dossier- bewertung, S. 16</p>	<p data-bbox="315 389 1252 485">Daher ist es aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die Ergebnisse der Studie HAVEN 1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.</p> <p data-bbox="315 507 591 533">Indirekter Vergleich</p> <p data-bbox="315 555 1252 890">Für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten wurde vom pU ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator vorgelegt. Als Brückenkomparator diente die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diese wurde in einem direkten Vergleich mit Emicizumab in der Studie HAVEN 1 verglichen sowie mit der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten in den Studien PROOF und ProFEIBA. Aus diesem Studienpool erstellte der pU einen indirekten Vergleich zwischen Emicizumab und Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten.</p> <p data-bbox="315 912 1252 1107">Das IQWiG stuft die vom pU für den indirekten Vergleich vorgelegten Daten als nicht geeignet ein, um einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der ZVT abzuleiten. Die eingeschlossenen Studien sind aus Sicht des IQWiG nicht ähnlich genug und zudem sind die Operationalisierungen der Blutungsereignisse nicht ausreichend beschrieben bzw. offensichtlich unterschiedlich.</p> <p data-bbox="315 1129 1252 1187">Für die fehlende Ähnlichkeit der Studien führt das IQWiG folgende Punkte auf:</p> <ul data-bbox="315 1209 1252 1394" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="315 1209 1252 1347">• Deutliche Unterschiede bezüglich des Endpunkts Gelenkblutungen weisen auf einen erheblichen Unterschied bezüglich des Gelenkblutungsrisikos zwischen den Patienten der Emicizumab-Studie und denen der Studien mit ZVT hin. <li data-bbox="315 1369 1252 1394">• Der Unterschied in den medianen jährlichen Blutungsraten deutet 	<p data-bbox="1279 373 2067 676">signifikanter Nachteil für Emicizumab gegenüber der Kontrollintervention mit Bypassing-Präparaten, der jedoch als nicht schwerwiegend eingeschätzt wird. Die geringe Patientenzahl innerhalb der Studie HAVEN 1 erlaubt es allerdings derzeit nicht, eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Emicizumab vorzunehmen. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab.</p> <p data-bbox="1279 699 2067 1075">In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie abbildet, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie ausschließlich positive, in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbare Effekte, die durch die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen nicht in Frage gestellt werden.</p> <p data-bbox="1279 1123 2067 1385">Im Ergebnis stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, das Ausmaß des Zusatznutzens für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf erhebliche Unterschiede im Basisrisiko der Patienten hin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht nachweisen lässt sich die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen aufgrund fehlender Daten zu den Patientencharakteristika, wie beispielsweise die Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose, zur vorherigen Therapie mit dem Ziel der Induktion einer Immuntoleranz, der Hemmkörper-Titer zu Baseline und die Anzahl der Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt. <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Das IQWiG geht von einer fehlenden Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme in der HAVEN-Studie sowie im indirekten Vergleich mit der PROOF- und ProFEIBA-Studie aus. Dementsprechend werden die Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Als ein wesentlicher Punkt für die fehlende Vergleichbarkeit der einzelnen Behandlungsgruppen wird die unterschiedliche Häufigkeit der Blutungen angegeben. Hier wird jedoch die Rate der Blutungen in der Therapiephase bewertet. Da die Prophylaxe von Blutungen jedoch ein therapeutischer Effekt der Behandlung ist, kann deren Häufigkeit nicht als Indikator für die Krankheitsintensität in den einzelnen Behandlungsgruppen angesehen werden. Eine Beurteilung der Krankheitsintensität ist ausschließlich anhand der Blutungsrate in der Screeningphase möglich. Hierzu zeigen sich zwischen den Patienten der HAVEN-1-Studie und den Patienten der PROOF-Studie keine relevanten Unterschiede. Für die ProFEIBA-Studie liegen keine Angaben vor. Daher stimmt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG zu, dass die ProFEIBA-Studie zum indirekten Vergleich eher ungeeignet ist.</p> <p>Vorher-nachher-Vergleiche (intraindividuelle Vergleiche)</p>	<p>Präparaten als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p>Patientenpopulation b:</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="145 384 271 491">IQWiG Dossier- bewertung, S. 18</p> <p data-bbox="145 1257 271 1342">Dossier pU Modul 4A, S. 179</p>	<p data-bbox="315 384 1249 552">Der pU legt zwei Vorher-nachher-Auswertungen zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Routineprophylaxe mit FEIBA vor und zieht dafür die Daten der Patienten heran, die an der NIS (BH29768) sowie an den Studien HAVEN 1 und HAVEN 2 teilgenommen haben.</p> <p data-bbox="315 571 1249 639">Aus Sicht des IQWiG sind die vom pU vorgelegten Analysen nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Emicizumab abzuleiten, weil:</p> <ul data-bbox="315 659 1249 978" style="list-style-type: none"> • Der pU nicht gewährleistet hat, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorlagen. In den HAVEN-Studien lagen kontrollierte Studienbedingungen vor, in der NIS nicht. • Aus den Studienunterlagen zur NIS BH29768 lässt sich aus Sicht des IQWiG entnehmen, dass ein großer Teil der vom pU betrachteten Teilpopulationen keine adäquate prophylaktische Behandlung mit FEIBA bezüglich einer adäquaten Dosierung und einer adäquaten Frequenz der Behandlung erhalten hat. <p data-bbox="315 997 584 1027"><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p data-bbox="315 1046 1249 1350">Aus Sicht der AkdÄ sind die intraindividuellen Vorher-nachher-Vergleiche für die Nutzenbewertung durchaus klinisch relevant, da der Vergleich der Emicizumab-Routineprophylaxe mit einer vorherigen Bypassing-Routineprophylaxe erfolgt. Auch wenn in einer NIS definitionsgemäß andere Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung als in einer RCT vorliegen, weisen die Vergleiche auf deutliche Vorteile zugunsten der Routineprophylaxe mit Emicizumab hin.</p> <p data-bbox="315 1369 1249 1398">Anhand der annualisierten Blutungsraten der Patienten mit vorheriger</p>	<p data-bbox="1279 371 2067 440">auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p data-bbox="1279 459 2067 842">Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (hier: FEIBA®) vorgelegte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 1 (vgl. Patientenpopulation a) sowie für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten die Studien PROOF und ProFEIBA zu Grunde.</p> <p data-bbox="1279 861 2067 1209">Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p data-bbox="1279 1228 2067 1382">Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 18–19	<p>Bypassing-Routineprophylaxe lässt sich beispielsweise zeigen, dass unter Emicizumab-Prophylaxe im Mittel nur 3,98 Blutungsereignisse pro Jahr (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,94–8,19) auftraten, im Vergleich dazu aber 25,2 Ereignisse unter der Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (95 % CI 18,06–35,22) (Arm C, HAVEN 1). Somit zeigt dieser intraindividuelle Vorher-nachher-Vergleich bei Erwachsenen und Jugendlichen eine signifikante Abnahme aller Blutungsepisoden (Inzidenzquotient (Rate Ratio, RR) 0,16; 95 % CI 0,07–0,34; $p < 0,0001$). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Emicizumab im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC/FEIBA zeigte sich für pädiatrische Patienten in der Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden um 84 % (RR 0,16; 95 % CI 0,07–0,36; $p < 0,0001$).</p> <p>Das IQWiG stellt hierzu in seiner Dossierbewertung fest, dass der Vorher-nachher-Vergleich nicht geeignet sei, weil nach den Unterlagen zur Studie BH29768 (Erfassung der Vorher-Therapie mit einem prophylaktischen Bypassing-Präparat) keine adäquate prophylaktische Behandlung erzielt worden sei. Das IQWiG bezieht sich auf unveröffentlichte Daten des pU, die nicht öffentlich verfügbar sind. Ob die prophylaktische Behandlung in der NIS in adäquater Dosierung und Frequenz durchgeführt worden ist, kann von der AkdÄ daher nicht beurteilt werden.</p>	<p>Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>
	<p><u>Endpunkte</u> Das IQWiG zieht für die Dossierbewertung keine Endpunkte heran, weil die vorgelegten Studien als methodisch ungeeignet zur Bewertung des Zusatznutzens eingestuft werden.</p>	<p>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 erstellt, der Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. [...]</p> <p>Die Nutzenbewertung basiert u.a. auf der direkt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vergleichenden Zulassungsstudie HAVEN 1. Dabei handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern über einen Zeitraum von 6 Monaten vergleicht. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Hemmkörpern und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten im randomisierten Teil der Studie (insg. $n=53$) waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Dauerprophylaxe mit Emicizumab (Arm A, $n=35$) oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B, $n=18$) randomisiert. Die Studie enthält neben diesen randomisierten Armen zusätzlich zwei weitere, nicht randomisierte Arme, in denen die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 73–83</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Durch die relativ kurze Studienlaufzeit und die relativ geringe Zahl an Patienten ist die Mortalität als Endpunkt zur Beurteilung der Therapiequalität ungeeignet, auch wenn die Mortalität von Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern im Vergleich zu den Patienten ohne Hemmkörper geringfügig erhöht ist. Durch die heute verfügbare Therapie der Hämophilie (bedarfsorientierte Gabe bzw. prophylaktische Gabe von Gerinnungsfaktoren, Bypassing-Therapie bei Hemmkörpern und schweren akuten Blutungen) gelingt es zudem auch bei schwerer Hämophilie A, alle Patienten am Leben zu erhalten. Somit ist die Mortalität kein gut geeigneter patientenorientierter Endpunkt bei dieser Erkrankung.</p> <p>Ein Studienpatient entwickelte im Langzeitverlauf (nach 238 Tagen) in der HAVEN-1-Studie fünf Tage nach der Gabe von Emicizumab eine rektale Blutung und wurde deswegen über vier Tage mit aPCC behandelt. Die Blutung konnte nicht dauerhaft gestoppt werden, eine isolierte Blutungsquelle konnte nicht gefunden werden und der Patient verstarb schließlich an den Folgen der rektalen Blutung (7).</p> <p>Morbidität</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind relevante Blutungen, die eine medikamentöse Behandlung (Bypassing-Therapie) erforderlich machen, als gut gewählte – weil valide – Endpunkte der Studien HAVEN 1 und HAVEN 2 einzustufen.</p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HAVEN 1 zum Vergleich einer Emicizumab-Prophylaxe (Arm A) und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) nach 24 Wochen:</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation a)</u></p> <p>Mortalität</p> <p>In der Kategorie Mortalität sind in der Studie HAVEN 1 zu Woche 25 keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>Morbidität</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von annualisierten Blutungsraten sowie des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) abgebildet.</p> <p><i>Annualisierte Blutungsraten</i></p> <p>Blutungen sind in Abhängigkeit von Ausmaß und Häufigkeit patientenrelevant. Der Morbiditätsendpunkt „jährliche Blutungsrate“ (<i>annual bleeding rate</i>, ABR) wurde in der Studie HAVEN 1 als primärer Endpunkt erhoben. Es liegen Ergebnisse zur Gesamt-ABR („alle Blutungen“) sowie zu den annualisierten Raten behandelter Blutungen, Gelenkblutungen sowie Zielgelenkblutungen vor. Als Zielgelenke wurden große Gelenke (z.B. Hüft-, Ellenbogen-, Hand-, Schulter-, Knie-, Knöchelgelenke) definiert, in denen jeweils (im selben Gelenk) mindestens drei Blutungen über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Studienbeginn</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikante Reduktion der ABR behandelter Blutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR aller Blutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR der behandelten Spontanblutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR der Gelenkblutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR der Zielgelenkblutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab <p>Tabelle 3 Ergebnisse der Studie HAVEN 1 (ITT-Auswertung, nach 24 Wochen; Datenschnitt: 25.10.2016)</p> <table border="1" data-bbox="315 1082 1247 1362"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1082 521 1220">Endpunkte</th> <th data-bbox="521 1082 745 1220">Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 35)</th> <th data-bbox="745 1082 969 1220">Arm B keine Prophylaxe (n = 18)</th> <th data-bbox="969 1082 1247 1220">Reduktion (Arm A vs. Arm B) RR (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 1220 1247 1262"><i>Behandelte Blutungen</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1262 521 1362">ABR (95 % CI)</td> <td data-bbox="521 1262 745 1362">3,22 (1,91–5,43)</td> <td data-bbox="745 1262 969 1362">26,23 (14,26–48,25)</td> <td data-bbox="969 1262 1247 1362">88 % 0,12 (0,06–0,27) p < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 35)	Arm B keine Prophylaxe (n = 18)	Reduktion (Arm A vs. Arm B) RR (95 % CI)	<i>Behandelte Blutungen</i>				ABR (95 % CI)	3,22 (1,91–5,43)	26,23 (14,26–48,25)	88 % 0,12 (0,06–0,27) p < 0,0001	<p>aufgetreten waren. Für die Nutzenbewertung wird der Vergleich der Blutungsraten zwischen Emicizumab-Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten berücksichtigt. Für alle erhobenen Blutungsraten zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes ABR-Verhältnis zugunsten einer Prophylaxe mit Emicizumab. Unter Emicizumab-Prophylaxe werden sowohl für behandelte Blutungen, als auch für Gelenkblutungen die annualisierten Blutungsraten gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten statistisch signifikant gesenkt [ABR-Verhältnis (behandelte Blutungen) 0,13 [95% KI 0,06; 0,28]; p-Wert < 0,001; ABR-Verhältnis (Gelenkblutungen) 0,11 [0,03; 0,52]; p = 0,005].</p> <p>Die Blutungsrate kann im Vergleichsarm aufgrund der kurzen Halbwertszeit im Rahmen einer Bedarfsbehandlung als Ausdruck der Erkrankungsschwere angesehen werden. Gegenüber der alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten zeigt sich ein positiver Effekt zugunsten der Emicizumab-Dauerprophylaxe.</p> <p><i>Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS</i></p> <p>Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in der HAVEN 1-Studie unter Verwendung der <i>EQ-5D VAS</i> erfasst. Die</p>
Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 35)	Arm B keine Prophylaxe (n = 18)	Reduktion (Arm A vs. Arm B) RR (95 % CI)											
<i>Behandelte Blutungen</i>														
ABR (95 % CI)	3,22 (1,91–5,43)	26,23 (14,26–48,25)	88 % 0,12 (0,06–0,27) p < 0,0001											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 255–264</p>	<p><i>Alle Blutungen</i></p>	<p>mittlere Veränderung der <i>EQ-5D VAS</i> von Studienbeginn zu Behandlungswoche 25 ist patientenrelevant und wird für die Bewertung herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (MD 9,72 [1,82; 17,62]; p-Wert = 0,017). Der Effekt lässt sich nicht als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (<i>Hedges' g</i>: 0,74 [95 %-KI 0,11; 1,37]).</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>Haem-A-QoL, Haemo-QoL SF</i></p> <p>Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde im Rahmen der Studie HAVEN 1 für Patienten ab 18 Jahren (n = 47) mithilfe des <i>Haem-A-QoL</i>-Fragebogens sowie für Patienten unter 18 Jahren (n = 6) mit dem <i>Haemo-QoL SF</i> erhoben.</p> <p>Der <i>Haem-A-QoL</i> stellt einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hämophilie-Patienten dar und besteht aus 46 Items in 10 Domänen, aus deren Mittelwert ein Gesamtscore gebildet wird. Die Domänen wie auch der</p>				
	<table border="1"> <tr> <td>ABR (95 % CI)</td> <td>6,05 (3,99–9,17)</td> <td>30,79 (18,52–51,20)</td> <td>80 % 0,20 (0,10–0,38) p < 0,0001</td> </tr> </table>		ABR (95 % CI)	6,05 (3,99–9,17)	30,79 (18,52–51,20)	80 % 0,20 (0,10–0,38) p < 0,0001
	ABR (95 % CI)		6,05 (3,99–9,17)	30,79 (18,52–51,20)	80 % 0,20 (0,10–0,38) p < 0,0001	
	<p><i>Behandelte spontane Blutungen</i></p>					
	<table border="1"> <tr> <td>ABR (95 % CI)</td> <td>1,33 (0,79–2,26)</td> <td>18,10 (11,17–29,33)</td> <td>93 % 0,07 (0,04–0,15) p < 0,0001</td> </tr> </table>		ABR (95 % CI)	1,33 (0,79–2,26)	18,10 (11,17–29,33)	93 % 0,07 (0,04–0,15) p < 0,0001
	ABR (95 % CI)		1,33 (0,79–2,26)	18,10 (11,17–29,33)	93 % 0,07 (0,04–0,15) p < 0,0001	
	<p><i>Gelenkblutungen</i></p>					
	<table border="1"> <tr> <td>ABR (95 % CI)</td> <td>0,91 (0,33–2,48)</td> <td>8,14 (2,54–26,08)</td> <td>89 % 0,11 (0,02–0,52) p = 0,0052</td> </tr> </table>		ABR (95 % CI)	0,91 (0,33–2,48)	8,14 (2,54–26,08)	89 % 0,11 (0,02–0,52) p = 0,0052
ABR (95 % CI)	0,91 (0,33–2,48)	8,14 (2,54–26,08)	89 % 0,11 (0,02–0,52) p = 0,0052			
<p><i>Blutungen in Zielgelenken</i></p>						
<table border="1"> <tr> <td>ABR (95 % CI)</td> <td>0,31 (0,03–0,58)</td> <td>6,20 (2,11–18,26)</td> <td>95 % 0,05 (0,01–0,25) p = 0,0002</td> </tr> </table>	ABR (95 % CI)	0,31 (0,03–0,58)	6,20 (2,11–18,26)	95 % 0,05 (0,01–0,25) p = 0,0002		
ABR (95 % CI)	0,31 (0,03–0,58)	6,20 (2,11–18,26)	95 % 0,05 (0,01–0,25) p = 0,0002			
<p>ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall; RR: Inzidenzquotient (Rate Ratio).</p>						
<p>Die Interimsanalysen der HAVEN-2-Studie, die vom pU bereits für die Zulassung von Emicizumab vorgelegt worden waren, zeigten, dass bei wöchentlicher Gabe von Emicizumab bei 87 % der pädiatrischen Patienten keine behandlungsbedürftige Blutung auftrat (8).</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pU die Daten der Interimsanalyse zum 29.01.2018 vor.</p> <p>Tabelle 4: HAVEN-2-Studie (Datenschnitt: 29.01.2018)</p>						
<table border="1"> <tr> <td>Endpunkte</td> <td>ABR (95 % CI) n = 63</td> </tr> </table>	Endpunkte	ABR (95 % CI) n = 63				
Endpunkte	ABR (95 % CI) n = 63					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)											
Dossier pU Modul 4A, S. 84–96	Behandelte Blutungen	0,31 (0,16–0,57)	Gesamtscore bilden einen Wertebereich von 0 bis 100 ab. Niedrigere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für den <i>Haem-A-QoL</i> -Gesamtscore lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Emicizumab-Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ableiten (MD -14,01 [-22,45; -5,56]; p-Wert = 0,002). Des Weiteren zeigt sich für die fünf <i>Haem-A-QoL</i> -Domänen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Behandlung“ sowie „Gedanken über die Zukunft“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Die Effekte lassen sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenzen sowohl für den <i>Haem-A-QoL</i> -Gesamtscore (<i>Hedges' g</i> : -1,06 [95 %-KI -1,76; -0,36]), als auch für vier der fünf oben genannten statistisch signifikanten Domänen des <i>Haem-A-QoL</i> (mit Ausnahme der Domäne „Gedanken über die Zukunft“) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt. Allein auf Basis dieser Auswertung (<i>Hedges' g</i>) kann der klinisch relevante Vorteil jedoch nicht ausreichend sicher in seinem Ausmaß quantifiziert werden. Für die Domänen „Umgang mit der Hämophilie“ sowie „Beziehungen und Partnerschaft“ zeigen sich keine												
	Alle Blutungen	3,65 (2,18–6,09)													
	Behandelte Spontanblutungen	0,07 (0,02–0,21)													
	Behandelte Gelenkblutungen	0,16 (0,07–0,37)													
	Behandelte Blutungen in Zielgelenken	0,09 (0,01–0,61)													
	ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall														
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand			Aus Sicht der AkdÄ sind die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wichtige sekundäre Endpunkte, die einen signifikanten Vorteil <i>zugunsten</i> von Emicizumab zeigen. Tabelle 5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand in der HAVEN-1-Studie (ITT-Auswertung, nach 24 Wochen; Datenschnitt: 25.10.2016)											
Aus Sicht der AkdÄ sind die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wichtige sekundäre Endpunkte, die einen signifikanten Vorteil <i>zugunsten</i> von Emicizumab zeigen. Tabelle 5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand in der HAVEN-1-Studie (ITT-Auswertung, nach 24 Wochen; Datenschnitt: 25.10.2016)															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="302 1075 548 1246">Endpunkte</th> <th data-bbox="548 1075 790 1246">Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="790 1075 1010 1246">Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="1010 1075 1256 1246">Effekt Arm A vs. Arm B (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="302 1246 1256 1310"><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des Fragebogens Haem-A-QoL; nur Patienten ab 18 Jahre)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="302 1310 548 1398">Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um</td> <td data-bbox="548 1310 790 1398">20/31 (64,5)</td> <td data-bbox="790 1310 1010 1398">1/16 (6,3)</td> <td data-bbox="1010 1310 1256 1398">RR = 10,32 (1,52–70,10)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)			Effekt Arm A vs. Arm B (95 % CI)	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des Fragebogens Haem-A-QoL; nur Patienten ab 18 Jahre)</i>				Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um	20/31 (64,5)	1/16 (6,3)	RR = 10,32 (1,52–70,10)	
Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effekt Arm A vs. Arm B (95 % CI)												
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des Fragebogens Haem-A-QoL; nur Patienten ab 18 Jahre)</i>															
Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um	20/31 (64,5)	1/16 (6,3)	RR = 10,32 (1,52–70,10)												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7 Punkte			p = 0,0169	<p>statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Intervention und Kontrolle. Für die drei verbleibenden der insgesamt 10 Domänen des <i>Haem-A-QoL</i> lagen für weniger als 70% der Patienten Werte vor, so dass mangels Informationen zu fehlenden Werten für diese Domänen keine verwertbaren Daten abgebildet werden konnten.</p> <p>Der für die Einschätzung der Lebensqualität bei Patienten unter 18 Jahren eingesetzte, altersspezifische Fragebogen <i>Haemo-QoL SF</i> lieferte keine verwertbaren Daten, da innerhalb der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme der Anteil der Patienten in dieser Altersgruppe zu gering war (4 Patienten im Interventionsarm, 2 Patienten im Vergleichsarm).</p> <p>Insgesamt liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Effekt zugunsten von Emicizumab vor; dieser kann in seinem Ausmaß nicht quantifiziert werden.</p> <p>Nebenwirkungen <i>SUE, Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für die patientenrelevanten Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Emicizumab-</p>
Gesamtwert: Adjustierter Mittelwert (Woche 25, ANCOVA)	25/27 26,47	14/16 47,50	MWD = -14,01 (-22,45 bis - 5,56) p = 0,0019		
<i>Gesundheitszustand (anhand des Fragebogens EQ-5D-VAS)</i>					
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS- Verbesserung um 10 Punkte	17/35 (48,6)	5/18 (27,8)	RR = 1,75 (0,77-3,97) p = 0,1812		
Adjustierter Mittelwert (Woche 25, ANCOVA)	29/31 83,80	16/18 76,44	MWD = 9,72 (1,82-17,62) p = 0,0171		
CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-VAS: EuroQoL Five-Dimension-Five Levels, visuelle Analogskala; Haem-A-QoL: Haemophilia-A-specific Quality of Life; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RR: relatives Risiko					
Dossier pU Modul 4A, S. 97-99	<p>Ergebnisse: Schaden</p> <p>In der HAVEN-1-Studie traten in den 24 Wochen des Hauptstudienteils bei 29 (85,3 %) der Patienten im Emicizumab-Arm und bei neun (50 %) Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse (UE) jeglicher Art und Schwere auf, die zu einem statistisch signifikanten Unterschied <i>zuungunsten</i> der Behandlung mit Emicizumab führten. Die Differenz beruht laut pU auf dem Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei acht (23,5 %) Patienten im Emicizumab-Arm auftraten, und bei keinem Patienten im Kontrollarm. Dies ist aus Sicht der AkdÄ aufgrund der subkutanen Gabe von Emicizumab nachvollziehbar. Weitere signifikante Unterschiede traten nicht auf (Tabelle 6).</p>				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Tabelle 6: UE in der HAVEN-1-Studie</p> <table border="1" data-bbox="315 419 1240 884"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 419 533 587">UE</th> <th data-bbox="533 419 768 587">Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="768 419 1003 587">Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="1003 419 1240 587">Effekt Arm A vs. Arm B OR (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 587 533 651">alle UE</td> <td data-bbox="533 587 768 651">29/34 (85,3)</td> <td data-bbox="768 587 1003 651">9/18 (50,0)</td> <td data-bbox="1003 587 1240 651">5,80 (1,54–21,81)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 651 533 719">UE ≥ Grad 3 CTCAE</td> <td data-bbox="533 651 768 719">3/34 (8,8)</td> <td data-bbox="768 651 1003 719">4/18 (22,2)</td> <td data-bbox="1003 651 1240 719">0,34 (0,07–1,72)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 719 533 788">SUE</td> <td data-bbox="533 719 768 788">4/34 (11,8)</td> <td data-bbox="768 719 1003 788">4/18 (22,2)</td> <td data-bbox="1003 719 1240 788">0,47 (0,10–2,14)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 788 533 884">UE die zum Therapieabbruch führten</td> <td data-bbox="533 788 768 884">2/34 (5,9)</td> <td data-bbox="768 788 1003 884">0/18 (0,0)</td> <td data-bbox="1003 788 1240 884">n. b.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 884 1240 979">CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere UE</p> <p data-bbox="315 995 1240 1398">Bei drei Patienten entwickelte sich in der Studie HAVEN 1 eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und bei zwei anderen Patienten je ein thrombotisches Ereignis (Sinus-cavernosus-Thrombose und oberflächliche Thrombophlebitis begleitet von Hautnekrose), jeweils in Verbindung mit der mehrfachen Gabe von aPCC zur Behandlung einer Durchbruchblutung (11). Bei zwei der Patienten mit TMA, die als Bypassing-Präparat auch rekombinanten FVIIa bekamen, traten keine thrombotischen Ereignisse nach der Behandlung mit rekombinantem FVIIa allein auf. Aledort et al. weisen zurecht in einem Leserbrief darauf hin, dass keine TMA-Fälle in der Prophylaxe mit aPCC/FEIBA bei mehr als 40 Jahre praktischer Erfahrung damit aufgetreten sind, auch nicht bei der kombinierten sequenziellen Verwendung von FEIBA und</p>	UE	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effekt Arm A vs. Arm B OR (95 % CI)	alle UE	29/34 (85,3)	9/18 (50,0)	5,80 (1,54–21,81)	UE ≥ Grad 3 CTCAE	3/34 (8,8)	4/18 (22,2)	0,34 (0,07–1,72)	SUE	4/34 (11,8)	4/18 (22,2)	0,47 (0,10–2,14)	UE die zum Therapieabbruch führten	2/34 (5,9)	0/18 (0,0)	n. b.	<p data-bbox="1263 368 2078 440">Prophylaxe und der Vergleichsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime.</p> <p data-bbox="1263 456 2078 536"><i>Thromboembolische Ereignisse, thrombotische Mikroangiopathie, Reaktion an der Injektionsstelle</i></p> <p data-bbox="1263 552 2078 1015">Für die patientenrelevanten Endpunkte „Thromboembolische Ereignisse“ sowie thrombotische „Mikroangiopathie“ zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile der Prophylaxe mit Emicizumab im Vergleich zu Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Unter der wöchentlichen subkutanen Therapie mit Emicizumab traten Ereignisse des Preferred Term (PT) „Reaktionen an der Injektionsstelle“ statistisch signifikant häufiger auf als unter einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten, die patientenindividuell unterschiedlich nach Bedarf i.v. verabreicht wurden. Die „Reaktionen an der Injektionsstelle“ sind nicht als schwerwiegende UEs einzustufen.</p> <p data-bbox="1263 1078 2078 1110"><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)</u></p> <p data-bbox="1263 1142 2078 1398">Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern liegen für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden RCT HAVEN 1 vor. Aus</p>
UE	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effekt Arm A vs. Arm B OR (95 % CI)																			
alle UE	29/34 (85,3)	9/18 (50,0)	5,80 (1,54–21,81)																			
UE ≥ Grad 3 CTCAE	3/34 (8,8)	4/18 (22,2)	0,34 (0,07–1,72)																			
SUE	4/34 (11,8)	4/18 (22,2)	0,47 (0,10–2,14)																			
UE die zum Therapieabbruch führten	2/34 (5,9)	0/18 (0,0)	n. b.																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rekombinatem FVIIa. Daher wird vermutet, dass das Risiko für TMA durch neue, unbekannte Wechselwirkungen zwischen Emicizumab und aPCC/FEIBA bedingt wird (12). Ein Patient, der eine TMA entwickelte, verstarb nicht an Folgen der TMA, sondern letztlich an einer nicht beherrschbaren rektalen Blutung trotz mehrmaliger Gabe von rekombinatem FVIIa (7;11). Da nur FEIBA und rekombinanter FVIIa für die Behandlung akuter Blutungen bei Hämophilie A mit Hemmkörpern zur Verfügung stehen, und der Erfolg dieser Bypassing-Therapie oft unvorhersehbar ist, wie diese tödliche Blutung beweist, muss das TMA-Risiko gründlich erforscht werden, um Behandlungsstrategien bei Durchbruchblutungen bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, zu entwickeln (12).</p> <p>Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu. Aus Sicht der AkdÄ fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab, sodass eine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles nicht möglich ist. Auch ist der Metabolismus von Emicizumab noch nicht vollständig untersucht. Dies ist aber für einen IgG4-basierten Antikörper zwingend erforderlich, da IgG4-vermittelte Autoimmunerkrankungen mit variabler klinischer Präsentation wie beispielsweise Autoimmunpankreatitis, IgG4-assoziierte Hepatitis und Cholangiopathie und Mikulicz-Syndrom bekannt sind (13).</p>	<p>dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt annualisierte Blutungsraten insbesondere für behandelte Blutungen und Gelenkblutungen statistisch signifikante, positive Effekte zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Es werden Vorteile in der ABR gesehen, die insbesondere aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Angemessenheit der eingesetzten Therapieregime (Prophylaxe vs. Bedarfbehandlung) als nicht quantifizierbar bewertet werden. Darüber hinaus lässt sich für den statistisch signifikanten Vorteil für Emicizumab im patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand keine klinische Relevanz ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität zeigen sich für den <i>Haem-A-QoL</i>-Gesamtscore sowie für einzelne Domänen des <i>Haem-A-QoL</i> statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile unter Emicizumab-Prophylaxe gegenüber den Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Die Vorteile sind in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p>
	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Emicizumab wurde im Februar 2018 anhand der Daten der HAVEN-1- und der HAVEN-2-Studie zugelassen. Diese vorläufigen Daten zeigten eine signifikante Reduktion der behandlungsbedürftigen Blutungen durch die prophylaktische wöchentliche Gabe von Emicizumab bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern mit hohem Titer im Vergleich zur On-demand-Therapie mit Bypassing-Präparaten. Auch wurde dadurch eine signifikante</p>	<p>In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich für Emicizumab gegenüber einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für die Gesamtraten an SUE bzw.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes erzielt. Kinder unter 12 Jahren scheinen auch von der Prophylaxe mit Emicizumab zu profitieren. In der Studie HAVEN 2 hatten 87 % unter Emicizumab keine behandlungsbedürftige Blutung und 34,8 % gar keine Blutung. Emicizumab erscheint damit als eine gut geeignete, <i>subkutan</i> zu verabreichende Alternative zur intravenösen Therapie mit FVIII-Konzentraten und FVIII-Bypassing-Präparaten, sodass die AkdÄ hier von einem Zusatznutzen ausgeht.</p> <p>In der Bewertung der mit Emicizumab erzielten Studienergebnisse und des gewählten Studiendesigns müssen aus Sicht der AkdÄ die pharmakologischen Eigenschaften von Emicizumab einbezogen werden. Der bispezifische monoklonale Antikörper, der die FVIII-Wirkung nachahmt, ist ein interessantes neues Therapieprinzip, mit durchaus vorhandenem Potenzial für einen patientenrelevanten Zusatznutzen im Vergleich zur üblichen Behandlung von Hämophilie A mit Hemmkörpern. Eine Unterscheidung zwischen einer Dauerprophylaxe und einer Prophylaxe/Therapie „on-demand“ ist mit Emicizumab nicht möglich. Dies stellt im klinischen Alltag einen erheblichen Vorteil des Wirkstoffs dar. Dementsprechend widerspricht ein Vergleich von Emicizumab mit einem Behandlungsarm, der eine On-demand-Behandlung mit Bypassing-Präparaten vorsieht, nicht der durch den G-BA vorgegebenen Fragestellung und ZVT.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist auch zu bedenken, dass mit Emicizumab erstmalig ein neues Therapieprinzip zur Behandlung der Hämophilie A mit Hemmkörpern zur Verfügung steht, das eine Möglichkeit für Patienten mit schwerer Hämophilie und Hemmkörpern bietet, mit einer einmal wöchentlichen subkutanen Gabe statt mit der mehrfach wöchentlichen (z. T. auch täglichen) intravenösen Bypassing-Präparategabe behandelt zu werden. Dieser besonders relevante</p>	<p>Abbrüchen aufgrund von UE weder Vor- noch Nachteile. Für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Emicizumab gegenüber der Kontrollintervention mit Bypassing-Präparaten, der jedoch als nicht schwerwiegend eingeschätzt wird. Die geringe Patientenzahl innerhalb der Studie HAVEN 1 erlaubt es allerdings derzeit nicht, eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Emicizumab vorzunehmen. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie abbildet, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie ausschließlich positive, in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbare Effekte, die durch die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen nicht in Frage gestellt werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, das Ausmaß des</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteil von Emicizumab begründet aus Sicht der AkdÄ einen patientenrelevanten Zusatznutzen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Emicizumab ist daher aus Sicht der AkdÄ im Vergleich zur ZVT belegt. Aufgrund der vorgelegten Daten und unter Berücksichtigung des klinischen Versorgungsalltags der sehr heterogenen Patientenpopulation stuft die AkdÄ das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens liegt aus Sicht der AkdÄ – insbesondere aufgrund der signifikanten Ergebnisse der Studie HAVEN 1 – ein Hinweis vor.</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt insbesondere aufgrund der fehlenden Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab nicht möglich. Daher empfiehlt die AkdÄ eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre, um nach systematischer Generierung, Einreichung und Bewertung solcher Daten eine genauere Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p>	<p>Zusatznutzens für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation a)</u></p> <p>Mit der HAVEN 1-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Emicizumab für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass die alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter und Blutungsereignissen und Blutungsrisiko nur eingeschränkt abbildet. Die Entscheidung gegen eine Routineprophylaxe und für eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten soll anhand patientenindividueller Kriterien wie dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dem Blutungsrisiko oder Verträglichkeit erfolgen. Aus den vom pU vorgelegten Daten zur Studie HAVEN 1 geht hervor, dass nur ein geringer Teil der Patienten sich für eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat aus Gründen der Wirksamkeit oder Verträglichkeit entschieden hat. Der überwiegende Teil der Patienten im Kontrollarm hat sich gegen eine Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat aus anderen Gründen entschieden. Es ist also fraglich, inwieweit im Kontrollarm die patientenindividuelle Therapie regelhaft zum Einsatz gekommen ist. Daher bestehen deutliche Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung relevante und abgebildete Teilpopulation der Studie HAVEN 1 umfasste laut Baselinekriterien sowohl Patienten, die bereits eine Immuntoleranzinduktion durchlaufen hatten, als auch Patienten, die noch keine ITT erhalten haben. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die eingeschlossenen Patienten tatsächlich die Patienten repräsentieren, für die eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter, Blutungsereignissen und Wirksamkeit zweckmäßig ist, da zumindest für einen Teil der Patienten eine ITT (parallel oder im Vorfeld einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten) eine Option darstellen könnte. Auch wurden in die Studie HAVEN</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>1 nur Patienten mit einem hohen Hemmkörpertiter ≥ 5 BE eingeschlossen.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM et al.: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G: The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; 388: 187-197.
3. <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-deutsches-haemophileregister-node.html>. Letzter Zugriff: 18. Juli 2018.
4. Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al.: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013; 160: 153-170.
5. Roche Pharma AG: Fachinformation "Hemlibra® 30 mg/ml Injektionslösung, Hemlibra® 150 mg/ml Injektionslösung". Stand: März 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2018-04-01-D-348 Emicizumab: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2365/2018-04-01-Information-zVT-Emicizumab-D-348.pdf>. Stand: Dezember 2017.
7. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-818.
8. European Medicines Agency (EMA): Hemlibra® - Emicizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004406/WC500244745.pdf (letzter Zugriff: 18. Juli 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000, EMA/88475/2018. London, 25. Januar 2018.
9. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B et al.: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365: 1684-1692.
10. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al.: Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: 65-72.
11. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 377: 809-818.
12. Aledort LM, Ewenstein BM: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 2193.
13. Kleger A, Seufferlein T, Wagner M et al.: IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 128-135.

5.12 Stellungnahme der DGHO / GTH

Datum	23. Juli 2018
Stellungnahme zu	Emicizumab
Stellungnahme von	<i>DGHO / GTH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra®) ist das fünfte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A, das erste für Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII(FVIII)-Hemmkörpern. Emicizumab ist zugelassen zur Prävention oder zur Reduktion von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, die inhibitorische Faktor VIII-Antikörper entwickelt haben und damit nicht effektiv mit Faktor VIII-Gerinnungsfaktorenkonzentraten behandelt werden können. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate in höherer Dosis festgelegt, alternativ FVIII-Präparate mit Bypassing-Aktivität. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Emicizumab</p> <table border="1" data-bbox="147 1029 1361 1297"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>FVIII-Präparate in höherer Dosierung oder mit Bypassing-Aktivität</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	FVIII-Präparate in höherer Dosierung oder mit Bypassing-Aktivität	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Patientenpopulation a:</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>[...]</p> <p>Patientenpopulation b:</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen</p>
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
keine	FVIII-Präparate in höherer Dosierung oder mit Bypassing-Aktivität	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab gehört zu einer neuen Substanzklasse von Arzneimittel zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie A, die einen Inhibitor gegen Faktor VIII entwickelt haben. • Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Prophylaxe mit FVIII-Bypass-Produkten. Diese ist allerdings wenig effektiv und für die Patienten aufwändig. • Emicizumab führt in einer randomisierten Studie mit 53 Patienten (2:1 Randomisierung) gegenüber einem Kontrollarm ohne Prophylaxe zu einer Senkung der annualisierten Blutungsrate. Die erzielten Ergebnisse sind denen aus Kohorten nicht-randomisierter Patienten vergleichbar. • Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. • Vorteile von Emicizumab liegen in der subkutanen Gabe und in einer Verbesserung der Compliance. <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Alle bisher eingereichten Dossiers zu neuen FVIII-Präparaten waren unvollständig für eine Nutzenbewertung. Dies trifft auch auf Emicizumab zu. Erforderlich sind Daten einer randomisierten Studie im Vergleich zu einer Prophylaxe nach dem Versorgungsstandard.</p>	<p>Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung die patientenindividuelle Therapie darstellt, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl ein adjustierter, indirekter Vergleich von Emicizumab gegenüber FEIBA®, als auch zwei (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleiche. Des Weiteren wurde auch ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien vorgelegt. Neben den grundsätzlich vorhandenen starken methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme konnte dieser auch aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>[...] Aufgrund methodischer Limitationen wird auch der indirekte adjustierte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insbesondere war die Ähnlichkeit der drei in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien - u.a. bezüglich Patientencharakteristika zu</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Baseline, Basisblutungsrisiko, unklare Operationalisierung der erhobenen Endpunkte zur annualisierten Blutungsraten (behandelte vs. alle Blutungen) - nicht ausreichend gegeben.</p> <p>Bei den zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Dabei wurde je ein Vorher-Nachher-Vergleich für Patienten ≥ 12 Jahre sowie für Patienten < 12 Jahre durchgeführt. Diese intraindividuellen Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“) als auch an einer der Zulassungsstudien („Nachher“) HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen hatten.</p> <p>Aufgrund starker methodischer Limitationen können diese intraindividuellen Vergleiche für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte. Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten unter unterschiedlichen Studienbedingungen (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2) kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden.</p> <p>Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten. Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie. Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen methodischer Limitationen können weder die intraindividuellen Vergleiche noch der adjustierte, indirekte Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</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. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1].</p> <p>Für das Jahr 2016 wurden bisher 3.619 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 60,5%. 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.</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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hemmkörpertiter. Bei den Erwachsenen lag der Anteil mit Hemmkörper-Aktivität bei 4,2%, der relative Anteil mit hohem Hemmkörpertiter bei 35% [2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <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 zur Verfügung. In beiden Gruppen gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5]. 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 [6]. In der Regel entwickeln sich die Antikörper in den ersten 50 Expositionstagen mit Faktor VIII in einem Alter von 12 Monaten. In einer aktuellen, randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [7], 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 Therapieoptionen:</p> <p>- Aktueller Therapiestandard in Deutschland ist die Immuntoleranztherapie (ITT). Dazu erhalten die</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die einen hochtrigen Hemmkörper entwickelt haben, Faktor VIII in hohen Dosierungen (2x 100 IE Faktor VIII/kg Körpergewicht/Tag; Bonn-Protokoll). Die Erfolgsrate liegt bei 70 -80%. Blutungen im Rahmen der ITT werden mit Faktor VIII-Bypass-Produkten therapiert. Diese Therapie ist extrem aufwändig für die Eltern der in der Regel 1 bis 2 -jährigen Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei niedrig-titrigem Hemmkörper: Prophylaxe mit FVIII-Produkten. Zur Effektivität dieses Ansatzes gibt es keine größeren Studien; es gibt auch nur sehr wenige Patienten mit dauerhaft niedrig-titrigem Hemmkörpern, da diese meist entweder transient sind oder zu hochtitrigen Hemmkörpern werden. - Für alle anderen Patienten vor und während einer ITT oder nach erfolgloser ITT: Prophylaxe mit Bypass-Produkten. Diese überbrücken die Funktion von FVIIIa und induzieren eine effektive Blutgerinnung auch ohne FVIII. Zugelassen ist FEIBA. Es führt bei Patienten mit >6 Blutungen pro Jahr zu einer Reduktion der Blutungsrate um ca. 60% [8]. Dafür sind durchgehend 3 Injektionen pro Woche erforderlich. Für einen Patienten mit weniger als 6 Blutungen gibt es keine Daten und wahrscheinlich auch keinen Effekt. Weil diese Form der Prophylaxe nicht überzeugend funktioniert und für Patienten sehr belastend ist, wird sie oft gar nicht angewandt [9]. Die Kombination von Emicizumab mit aktiviertem Prothrombinkomplex (FEIBA) kann zu einer thrombotischen Mikroangiopathie führen. Dieser Effekt scheint dosisabhängig zu sein. Eine Therapie akuter Blutungen mit FEIBA unter der Therapie mit Emicizumab sollte vermieden werden. <p>Die Weiterentwicklung der Therapieoptionen für Hämophilie-Patienten hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Es wurden mehrere Präparate mit längerer Halbwertszeit entwickelt und auch in Deutschland zugelassen. Sie erlauben eine Verlängerung der Injektionsintervalle und können Compliance sowie Lebensqualität der Betroffenen verbessern.</p> <p>Ein kausaler Ansatz ist die Gentherapie. Nach früheren, wenig wirksamen bzw. zu toxischen Ansätzen wurde kürzlich der erfolgreiche und nachhaltige Gentransfer sowohl bei Patienten mit Hämophilie A als</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>auch bei Patienten mit Hämophilie B publiziert. Bis diese Optionen als wirksam und sicher für alle Hämophilie-Patienten eingestuft werden können, sind weitere innovative Ansätze erforderlich.</p> <p>Dazu gehört die Entwicklung des bispezifischen Antikörpers Emicizumab. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. In einer Phase I/II Studie mit 18 Patienten wurde Emicizumab einmal wöchentlich subkutan injiziert. Emicizumab führte zu einer deutlichen Senkung der Blutungsraten, sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit FVIII-Inhibitoren [10]. Daten der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Basis der Daten ist die Publikation im New England Journal of Medicine [11]. Die Daten zur dritten Gruppe (Arm D) sind dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entnommen.</p> <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th rowspan="2">Patienten</th> <th rowspan="2">N¹</th> <th rowspan="2">Kontrolle²</th> <th rowspan="2">Neue Therapie</th> <th colspan="2">Annualisierte Blutungsrate³</th> </tr> <tr> <th>alle</th> <th>behandelt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">HAVEN 1 [12, Dossier]</td> <td>Alter ≥12 Jahre Hemmkörper >5BE⁴</td> <td>53</td> <td>G. keine Prophylaxe</td> <td>Emicizumab 1x/Woche</td> <td>28,3 vs 5,5⁵ 0,20⁶ p <0,0001</td> <td>23,3 vs 2,9 0,13 p <0,0001</td> </tr> <tr> <td>vormals unter Prophylaxe mit Bypass-Produkten</td> <td>49</td> <td>H.</td> <td>Emicizumab 1x/Woche</td> <td>6,5</td> <td>5,1</td> </tr> <tr> <td>vormals unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypass-Produkten</td> <td>11</td> <td>I.</td> <td>Emicizumab 1x/Woche</td> <td>2,83</td> <td>2,22</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Patienten	N ¹	Kontrolle ²	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate ³		alle	behandelt	HAVEN 1 [12, Dossier]	Alter ≥12 Jahre Hemmkörper >5BE ⁴	53	G. keine Prophylaxe	Emicizumab 1x/Woche	28,3 vs 5,5⁵ 0,20⁶ p <0,0001	23,3 vs 2,9 0,13 p <0,0001	vormals unter Prophylaxe mit Bypass-Produkten	49	H.	Emicizumab 1x/Woche	6,5	5,1	vormals unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypass-Produkten	11	I.	Emicizumab 1x/Woche	2,83	2,22	
Studie	Patienten						N ¹	Kontrolle ²	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate ³																				
		alle	behandelt																											
HAVEN 1 [12, Dossier]	Alter ≥12 Jahre Hemmkörper >5BE ⁴	53	G. keine Prophylaxe	Emicizumab 1x/Woche	28,3 vs 5,5⁵ 0,20⁶ p <0,0001	23,3 vs 2,9 0,13 p <0,0001																								
	vormals unter Prophylaxe mit Bypass-Produkten	49	H.	Emicizumab 1x/Woche	6,5	5,1																								
	vormals unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypass-Produkten	11	I.	Emicizumab 1x/Woche	2,83	2,22																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹N – Anzahl Patienten, ²Therapie bei Bedarf; ³Basis ist die Berechnung der täglichen Blutungsrate mittels eines negativen Binomialregressions-Modells, umgerechnet auf die annualisierte Blutungsrate; ⁴Bethesda-Einheiten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate in höherer Dosis festgelegt, alternativ FVIII-Präparate mit Bypassing-Aktivität. Eine Therapie mit Faktor VIII-Präparaten ist nur bei der geringen Anzahl von Patienten mit niedrig-titrigen Hemmkörpern effektiv. Die Faktor VIII-Konzentrate werden bei Patienten mit einem Hemmkörper primär zur ITT und nicht zur Blutungsprophylaxe eingesetzt. Diese muss bei allen hochtitrigen Hemmkörpern mit Bypass-Produkten erfolgen. Nur diese Vergleichstherapie entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Allerdings ist die Prophylaxe mit Bypass-Produkten deutlich weniger effektiv als eine Prophylaxe mit Faktor VIII-Konzentraten bei Patienten ohne einen Hemmkörper.</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p><u>Anmerkung zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nachgang zur mündlichen Anhörung, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Therapiesituation der Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern, wird als gerechtfertigt angesehen. In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor VIII-Präparaten, so dass eine ausschließlich höhere Dosierung von Faktor VIII-Präparaten bei bestehenden Hemmkörpern in der Regel keine geeignete Therapieoption darstellt.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen daher allein Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in einem patientenindividuellen Therapieregime – in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit – in Frage.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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. 2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers sind die beiden Studien HAVEN 1 und HAVEN 2. HAVEN 1 ist eine nicht-verblindete, nicht-Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zwischen dem Emicizumab- und einem Kontrollarm. Patienten im Kontrollarm wurden bei Bedarf behandelt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Emicizumab-Arms. Patienten im Kontrollarm konnten in einer späteren Phase auch mit Emicizumab behandelt werden. Diese Patienten sind in der Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Daten aus HAVEN 1 sind in einem Peer-Review-Journal publiziert [10]. Die Studie wurde unter Leitung eines deutschen Hämostaseologen durchgeführt.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind sowohl Daten aus dem randomisierten und dem nicht-randomisierten Teil von HAVEN 1 als auch aus der nicht-randomisierten Studie HAVEN 2 aufgenommen.</p>	<p>a) <u>Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt</u></p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei</p>	<p>Begründung:</p> <p>Die Nutzenbewertung basiert u.a. auf der direkt vergleichenden Zulassungsstudie HAVEN 1. Dabei handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, die in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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)
	Hämophilie-A-Patienten.	gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern über einen Zeitraum von 6 Monaten vergleicht. Eingeschlossen wurden vorbehandelte Patienten (Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Hemmkörpern und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten (BE)) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten im randomisierten Teil der Studie (insg. n=53) waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Dauerprophylaxe mit Emicizumab (Arm A, n=35) oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B, n=18) randomisiert. Die Studie enthält neben diesen randomisierten Armen zusätzlich zwei weitere, nicht randomisierte Arme, in denen die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie A sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Verhütung von Blutungen - die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden - die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen - die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. <p>Im randomisierten Teil von HAVEN 1 ist die Prophylaxe mit Emicizumab statistisch signifikant besser als die Bedarfsbehandlung mit herkömmlichen Produkten im Kontrollarm. Das betrifft sowohl die Rate</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für</u></p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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>aller Blutungen als auch die Rate behandelter Blutungen. Die unter Emicizumab erreichte Senkung der annualisierten Blutungsraten liegt im Bereich anderer effektiver FVIII-Präparate.</p>	<p><u>Patientenpopulation a)</u> [...] <u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)</u></p>
	<p>4. 3. 3. Lebensqualität</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS, die Lebensqualität mittels des Fragebogens Haem-A-QoL erfasst. Im EQ-5D-VAS zeigte sich eine Verbesserung im intraindividuellen Vergleich zum Ausgangsbefund. Im randomisierten Vergleich zeigte sich im Haem-A-QoL ein signifikanter Unterschied zugunsten des Emicizumab-Arms im Vergleich zur Kontrolle.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern liegen für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden RCT HAVEN 1 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p>
	<p>4. 3. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. Am häufigsten traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf (15%). Weitere Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (12%), Fatigue (6%), Infektionen der oberen Atemwege (9%) und Arthralgie (6%).</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt annualisierte Blutungsraten insbesondere für behandelte Blutungen und Gelenkblutungen statistisch signifikante, positive Effekte zugunsten einer Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Es werden Vorteile in der ABR gesehen, die insbesondere aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Angemessenheit der eingesetzten Therapieregime</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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>(Prophylaxe vs. Bedarfbehandlung) als nicht quantifizierbar bewertet werden. Darüber hinaus lässt sich für den statistisch signifikanten Vorteil für Emicizumab im patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand keine klinische Relevanz ableiten.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität zeigen sich für den <i>Haem-A-QoL</i>-Gesamtscore sowie für einzelne Domänen des <i>Haem-A-QoL</i> statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile unter Emicizumab-Prophylaxe gegenüber den Bypassing-Präparaten im Bedarfsregime. Die Vorteile sind in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen zeigen sich für Emicizumab gegenüber einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für die Gesamtraten an SUE bzw. Abbrüchen aufgrund von UE weder Vor- noch Nachteile. Für „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Emicizumab gegenüber der Kontrollintervention mit Bypassing-Präparaten, der jedoch als nicht schwerwiegend eingeschätzt wird. Die geringe Patientenzahl innerhalb der Studie HAVEN 1 erlaubt es allerdings derzeit nicht, eine abschließende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Emicizumab vorzunehmen. Des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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>Weiteren fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich in der hier abgebildeten Population für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie abbildet, in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Studie ausschließlich positive, in ihrem Ausmaß nicht quantifizierbare Effekte, die durch die Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen nicht in Frage gestellt werden.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Patienten, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, das Ausmaß des Zusatznutzens für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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>Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für Patientenpopulation a)</u></p> <p>Mit der HAVEN 1-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie vor.</p> <p>Im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes ist davon auszugehen, dass die alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter und Blutungsereignissen und Blutungsrisiko nur eingeschränkt abbildet. Die Entscheidung gegen eine Routineprophylaxe und für eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten soll anhand patientenindividueller Kriterien wie dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen dem Blutungsrisiko oder Verträglichkeit erfolgen. Aus den vom pU vorgelegten Daten zur Studie HAVEN 1 geht hervor, dass nur ein geringer Teil der Patienten sich für eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung

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>Präparat aus Gründen der Wirksamkeit oder Verträglichkeit entschieden hat. Der überwiegende Teil der Patienten im Kontrollarm hat sich gegen eine Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat aus anderen Gründen entschieden. Es ist also fraglich, inwieweit im Kontrollarm die patientenindividuelle Therapie regelhaft zum Einsatz gekommen ist. Daher bestehen deutliche Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Die für die Nutzenbewertung relevante und abgebildete Teilpopulation der Studie HAVEN 1 umfasste laut Baselinekriterien sowohl Patienten, die bereits eine Immuntoleranzinduktion durchlaufen hatten, als auch Patienten, die noch keine ITT erhalten haben. Es bleibt demnach unklar, inwiefern die eingeschlossenen Patienten tatsächlich die Patienten repräsentieren, für die eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität in Abhängigkeit von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörpertiter, Blutungsereignissen und Wirksamkeit zweckmäßig ist, da zumindest für einen Teil der Patienten eine ITT (parallel oder im Vorfeld einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten) eine Option darstellen könnte. Auch wurden in die</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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>Studie HAVEN 1 nur Patienten mit einem hohen Hemmkörpertiter ≥ 5 BE eingeschlossen.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht wurde ohne medizinisch-fachliche Berater erstellt.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens Emicizumab ist ein spannendes, neues Präparat. Es überbrückt die defiziente FVIII-Produktion in der Gerinnungskaskade mittels eines bispezifischen Antikörpers. Damit ist eine Alternative zu anderen Bypassing-Strategien gegeben. Die einmal wöchentliche Gabe ist relativ komfortabel im Vergleich zur bisher erforderlichen intravenösen Therapie und Prophylaxe. Die annualisierte Blutungsrate unter Emicizumab ist niedrig, die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Patientenpopulation a: Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt, liegt für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
 GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung

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>Nebenwirkungsrate gering.</p> <p>Schwierig ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Emicizumab. Standard in der evidenzbasierten Medizin ist die Durchführung von Phase-III-Studien. In der Hämophilie-Therapie hat sich aufgrund der Anforderungsbestimmungen der Zulassungsbehörden eine andere „Kultur“ entwickelt. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung. Das führt im Emicizumab-Dossier zu einem verschachtelten, auch verwirrenden Nebeneinander der kleinen randomisierten Studie innerhalb von HAVEN 1 mit ihren Armen A und B und zusätzlich behandelten Patienten aus nicht-randomisierten und nicht-interventionellen Studien und Studienarmen. Daraus resultieren auch abweichende Ergebnisdarstellungen in der Publikation von HAVEN 1 und im Dossier. Diese Abweichungen stellen die Wirksamkeit von Emicizumab nicht in Frage.</p> <p>Grundsätzlich ist allerdings die Konzeption des Kontrollarms in der randomisierten Studie zu diskutieren. Hier wurde eine Gruppe von Patienten zum Zweck der Studie nicht mit dem therapeutischen Standard behandelt. Das hat zu einer signifikanten Blutungsrate und zu einer schlechteren Lebensqualität im Kontrollarm geführt. Erforderlich ist eine</p>	<p>Bypassing-Präparaten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p> <p>Patientenpopulation b: Für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

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)
	randomisierte Prophylaxe-Studie zum Vergleich von Emicizumab mit FEIBA.	

A. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Emicizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. August 2018
von 11.20 Uhr bis 12.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dintsios

Frau Dr. Gabriel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **CSL Behring GmbH:**

Frau Krug

Herr Neudörfer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Dr. Bassus

Herr Dr. Kiencke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Octapharma GmbH:**

Frau Helmich

Herr Moll

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Dr. Dünzinger

Herr Dr. Knoerzer

Herr Dr. Lamprecht

Frau Dr. Wagle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Keßel

Herr PD Dr. Turecek

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Reichert

Herr Zucca

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Pötzsch

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH):**

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldeter Teilnehmer von der **Universitätsklinik Bonn (UKB)**:

Herr Prof. Dr. Oldenburg

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:20 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Entschuldigung für die Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat sich ein bisschen in die Länge gezogen.

Wir sind jetzt im frühen Nutzenbewertungsverfahren Hemlibra. Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2018, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG Stellung genommen hat, weiter die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO und die GTH, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, dann Herr Professor Oldenburg vom Universitätsklinikum in Bonn und weitere pharmazeutische Unternehmen, namentlich Octapharma GmbH, Bayer Vital GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Spark Therapeutics, CSL Behring GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und Shire Deutschland sowie der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt, was heute leider ein bisschen länger dauern wird, weil ja sehr viele da sind, fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Zum einen müssten für die Firma Roche Herr Dr. Lamprecht, Frau Dr. Wagle, Herr Dr. Dünzinger und Herr Knoerzer da sein – jawohl. Weiter müssten Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Pöttsch für die AkdÄ da sein – ja. Dann habe ich Herrn Dintsios für Bayer Vital gesehen. Frau Dr. Gabriel von Bayer Vital? – Sie ist nicht da, gut. Anwesend sein müssten ferner Frau Krug und Herr Neudörfer von CSL Behring – ja. Herr Professor Wörmann für die DGHO ist immer noch da – ja –, dann Herr Privatdozent Dr. Klamroth für die GTH – jawohl –, dann Herr Dr. Dr. Bassus und Herr Dr. Kiencke von Novo Nordisk Pharma – ja –, Frau Helmich und Herr Moll von Octapharma – jawohl –, Herr Dr. Keßel sowie Herr Privatdozent Dr. Turecek von Shire – jawohl – sowie Frau Dr. Reichert und Herr Zucca von Swedish Orphan – jawohl. Herr Professor Oldenburg ist auch da – jawohl –, und anwesend sind ebenfalls Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? Ich habe den Überblick verloren. – Nein, es sind alle aufgerufen.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer selbstverständlich wie üblich zunächst die Gelegenheit, einzuführen und auf die wesentlichen Punkte, jetzt auch gerade mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG, hinzuweisen und sie entsprechend noch mal darzustellen. Mich würde jetzt für die weitere Anhörung interessieren, auch im Hinblick auf die Kliniker, wie Sie den Stellenwert von Hemlibra im klinischen Alltag sehen, insbesondere gegenüber dem Präparat FEIBA: In welchem Dosisregime kommt FEIBA, also das, was ich vorher angesprochen habe, zum Einsatz? Anhand welcher Kriterien wird sich in der klinischen Praxis für eine Routineprophylaxe oder für eine Bedarfsbehandlung entschieden? Das ist ja auch ganz wichtig für die hier zu beantwortende Fragestellung.

Zudem sollten wir darüber sprechen, dass laut EPAR und Fachinformation unter Hemlibra-Prophylaxe und gleichzeitiger Verabreichung von FEIBA thrombotische Probleme und Thromboembolien auftraten. Wann sind weitere Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit zu erwarten, die dann eben dieses spezielle Themenfeld adressieren?

Aber das ist nur ein kleiner Aufriss; es wird sicher tausend andere Dinge geben, über die wir sprechen. – Wer möchte für Roche beginnen? – Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Anfang die wichtigsten Aspekte zu Emicizumab unsererseits darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen: Links von mir sitzen Herr Dünzinger – er ist Arzt und vertritt die medizinische Abteilung – und Herr Lamprecht, der für die Erstellung des Dossiers zuständig ist. Zu meiner Rechten sitzt Herr Knoerzer; er leitet die Abteilung Statistik und Epidemiologie bei Roche. Mein Name ist Wagle; ich bin verantwortlich für die HTA-Abteilung.

Bei der Hämophilie A mit Hemmkörpern handelt es sich um eine spezielle Patientengruppe einer per se seltenen Erkrankung. Für die Patienten bedeutet eine Behandlung bisher ein hohes Maß an Belastung durch eine häufige intravenöse Gabe an Blutgerinnungsfaktoren – bis zu mehrfach täglich – bei gleichzeitig oft immer noch ungenügender Blutungskontrolle. Für Erwachsene und insbesondere Kinder sowie deren Angehörige ist dies eine starke Einschränkung des täglichen Lebens, welches hauptsächlich von der Therapie bestimmt ist. Bei den Patienten besteht aufgrund von Gelenkblutungen ein Risiko für dauerhafte Schäden und Bewegungseinschränkungen, und es besteht natürlich das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen.

Emicizumab ist der erste monoklonale Antikörper für die Behandlung der Hämophilie A. Er ersetzt Faktor VIII in der Gerinnungskaskade und ist somit ein bedeutsamer therapeutischer Fortschritt. Die Zulassungsbehörden, sowohl EMA als auch FDA, sehen für Emicizumab einen Therapiedurchbruch, was bei der EMA auch zu einer beschleunigten Beurteilung im Zulassungsverfahren führte.

Aber was ist nun an Emicizumab so besonders? Emicizumab reduziert alle relevanten Blutungen bei Kindern und Erwachsenen signifikant bei guter Verträglichkeit. Es wird subkutan gegeben anstelle einer intravenösen Gabe, und es wird einmal wöchentlich gegeben anstelle von bis zu zweimal täglicher Applikation. Die Zulassungsstudien zeigten in einem randomisiert kontrollierten Setting – das ist erstmalig in einem Zulassungsverfahren in der Hämophilie – signifikante Vorteile von Emicizumab gegenüber der Bedarfsbehandlung bei gutem Sicherheitsprofil. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung konnten wir die bedeutsamen Vorteile und somit den Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der Routineprophylaxe durch mehrere verschiedene, im Dossier dargestellte Analysen nachweisen. Die Routineprophylaxe war die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie.

Fokussieren möchten wir uns heute auf den durchgeführten intraindividuellen Vergleich. Der Vergleich basiert auf Daten einer prospektiv geplanten nichtinterventionellen Studie, von der die Patienten anschließend in die Zulassungsstudien überführt wurden. In diesem intraindividuellen Vergleich zeigen sich herausragende Effekte von Emicizumab mit einer Reduktion der Blutungsrate um 88 Prozent bei Erwachsenen und um 98 Prozent bei Kindern. Wir haben auf Wunsch des IQWiG dazu bereits ergänzende Analysen in der Stellungnahme dargestellt. Insgesamt sind die Reduktionen der Blutungsraten bei beiden Analysen, den initialen und den ergänzenden, auf einem Niveau, welches bisher im Rahmen einer klinischen Studie in der Hämophilie A mit Hemmkörpern noch nicht gezeigt werden konnte.

Gerne würden wir auch die heutige Anhörung nutzen, diese Ergebnisse mit Ihnen noch einmal im Detail zu diskutieren.

In aller Kürze nochmals: Emicizumab reduziert alle relevanten Blutungen bei Kindern und Erwachsenen bei guter Verträglichkeit. Es wird subkutan gegeben anstelle einer intravenösen Gabe. Es wird einmal wöchentlich gegeben anstelle von bis zu zweimal täglicher Applikation. Betrachtet man die Gesamtheit der Evidenz, zeigen sich gleichermaßen signifikante Vorteile gegenüber dem bisherigen Therapiestandard und insbesondere gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit sehen wir klar für Emicizumab einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften und insbesondere an die AkdÄ. Wie ist denn der Stellenwert der Routineprophylaxe bei diesem Patientenkollektiv zu werten? In der randomisiert kontrollierten Studie ist ja die On-Demand-Therapie eingesetzt worden. Wie würden Sie den Stellenwert auch dieser On-Demand-Therapie bei dieser Patientenpopulation sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Klamroth als Erstes und dann die AkdÄ, Herr Professor Pötzsch.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich möchte darauf hinweisen, dass man noch einmal einen Schritt zu etwas zurückgehen sollte, was ganz wichtig ist, nämlich dazu, dass die Hämophilie der Patienten, die eine Hämophilie oder einen Hemmkörper haben, unterschiedlich ist. Die Hämophilie A kann man mit Routineprophylaxe und regelmäßigem Faktor VIII gut behandeln. Wenn die Patienten Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln, ist diese Behandlung nicht mehr möglich. Unser erster Schritt ist nicht eine Prophylaxe mit anderen Medikamenten, sondern besteht darin, dass wir versuchen, über eine Immuntoleranztherapie mit allen Mitteln diesen Hemmkörper wieder wegzubekommen, weil die beste Prophylaxe für den Patienten mit einer schweren Hämophilie A die Faktor-VIII-Gabe ist. Bisher hat kein Produkt, weder FEIBA noch rekombinanter Faktor VIIa, die gleiche Effektivität in der Prophylaxe gehabt wie bei dem Patienten, der ohne Hemmkörper den Faktor VIII bekommt.

Wenn Patienten aus verschiedenen Gründen nicht immuntolerant werden – es sind ungefähr 20 Prozent der Patienten in Deutschland, die wir mit einer Hochdosis-Faktor-VIII-Therapie nicht tolerant gegenüber Faktor VIII bekommen –, dann wechseln sie entweder in eine Bedarfstherapie mit Bypass-Produkten oder in eine Prophylaxe über. Da ist es so, wenn ich das noch kurz ausführen darf, dass die Bypass-Produkte individuell wirken. Das heißt, manche Patienten reagieren sehr gut auf rekombinanten Faktor VII a, manche reagieren sehr gut auf FEIBA. Manche reagieren auch auf keines der Produkte besonders gut, sodass gar keine Prophylaxe möglich ist. Es ist ein Großteil der Patienten, bei denen die Prophylaxe nicht effektiv Blutungen verhindern kann, bisher keine Prophylaxe möglich ist und die weiter eine Bedarfstherapie machen, wobei wir in der Regel aufgrund der hohen Kosten der Medikamente eine Prophylaxe mit diesen Produkten nur bei denjenigen Patienten durchführen, die auch relativ gut darauf ansprechen. Das ist also schon eine Vorselektion aus der Gruppe der Hemmkörperpatienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klamroth. – Herr Professor Pötzsch.

Herr Prof. Dr. Pötzsch (AkdÄ): Auch aus unserer Sicht würden wir das, was Herr Klamroth gesagt hat, gerne unterstreichen. Meines Erachtens ist es wirklich sehr wichtig, zwischen der klassischen Hämophilie A ohne Hemmkörper, bei der eine Unterscheidung zwischen einer On-Demand-Therapie und einer Dauertherapie getroffen werden kann, und dann denjenigen Patienten zu unterscheiden, die aufgrund eines zirkulierenden Antikörpers mit einem regulären Faktor-VIII-Konzentrat nicht zu behandeln sind, weil dadurch einfach die Wirksamkeit und die Halbwertszeit des transfundierten Faktor-VIII-Präparates stark reduziert ist. In dieser klinischen Konstellation ist diese klare Unterscheidung zwischen einer prophylaktischen Therapie und einer Therapie in Form einer Dauerbehandlung aus den von Herrn Klamroth ausgeführten Gründen nicht so eindeutig zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch Meldungen von Herrn Professor Oldenburg und dann von Frau Bickel. Oder hatten Sie sich auch noch gemeldet, Herr Wörmann? – Nein. – Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Man muss beim FEIBA zusätzlich berücksichtigen, dass es eine sehr kurze Halbwertszeit von nur etwa sechs Stunden hat; der pharmakodynamisch wirksame Bereich von Präparaten in der Prophylaxe liegt bei etwa vier bis fünf Halbwertszeiten. Das würde bedeuten, dass man FEIBA praktisch täglich geben müsste, um im wirklich pharmakodynamisch wirksamen Bereich zu sein. Faktor VIII wird bei Nicht-Hemmkörper-Patienten jeden zweiten Tag gegeben; das ist viermal zwölf Stunden, die Halbwertszeit. Die durchgeführten Studien, die eine Reduktion der Blutung von 60 bis 70 Prozent gezeigt haben, sind alle mit einer Substitution von FEIBA jeden zweiten Tag oder dreimal wöchentlich gemacht worden. Das heißt, dass die Wirksamkeit nicht immer in dem pharmakodynamisch optimalen Bereich gelegen hat. Auch das zeigt die deutliche Unterlegenheit und die Probleme, die wir hinsichtlich der Prophylaxe bei den Hemmkörper-Patienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Frau Bickel.

Frau Bickel: Dann würde ich jetzt gerne noch folgende Frage an die Fachgesellschaften richten: Ist die zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt festgelegt, die der G-BA so beschrieben hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich kann das ja zuerst versuchen zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist jetzt Herr Privatdozent Dr. Klamroth. Er wird das jetzt ein bisschen kritisieren; dann wird irgendjemand sagen, na ja, es geht einigermaßen, und dann nähern wir uns so langsam der Wahrheitsfindung.

(Heiterkeit)

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Die zweckmäßige Therapie für einen Patienten mit einer Blutungsneigung ist die Prophylaxe. Wenn man sich aber die Behandlungsrealität in Deutschland anguckt, dann würde ich in Bezug auf diese Population sagen, dass ein

Großteil der Patienten keine Therapie in dem Sinne, was wir unter Prophylaxe verstehen, durchführt; vielmehr machen die meisten eine gemischte On-Demand-Therapie. Von unserem Ziel her ist die zweckmäßige Vergleichstherapie die Prophylaxe, aber von der Behandlungsrealität ist sie es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte etwas zur Errettung des G-BA sagen? – Niemand. Okay. – Frau Bickel? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können Sie ja ein bisschen retten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe das in der Stellungnahme gelesen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ein ganz komplexes Gebiet, und natürlich ist es schwierig in einer randomisierten Studie; das ist das, was Herr Klamroth als Realität on demand hier definiert. Aber besser können Sie es, glaube ich, auch nicht von uns erwarten. Das, was Sie verlangen, ist zu sauber.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das hat jetzt nur bedingt geholfen. – Herr Rodewyk, bitte.

Herr Dr. Rodewyk: Sie haben gerade als Erstes diesen erheblichen Vorteil für die Patienten genannt, die einmal wöchentlich hier eine Subkutangabe gegenüber einer möglicherweise zweimal täglichen intravenösen Applikation über einen ewigen Zeitraum, den man ja sieht, erhalten. Da wundert es mich, dass Sie das nicht als Lebensqualität bei den Patienten oder bei den Angehörigen abgefragt haben. Das wäre etwas, bei dem Sie, glaube ich, ganz weit vorne gewesen wären. Es ist zwar logisch, ich kann unterstellen, dass dem so ist, dass das eine unglaubliche Lebensqualitätsverbesserung ist, aber bei einem solchen Aspekt frage ich mich, welcher Teufel Sie geritten hat, das nicht zu fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lamprecht.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Wir haben die Lebensqualität ja in den Studien abgefragt, auch bei beiden Behandlungsregimen. Wir haben gegenüber der Bedarfsbehandlung die Lebensqualität in der randomisierten Studie mit einem hämophilie-spezifischen Fragebogen abgefragt, dem Haem-A-QoL, und wir konnten hier auch statistisch signifikante Überlegenheit von Emicizumab gegenüber dieser Bedarfstherapie zeigen. Bei der prophylaktischen Therapie haben wir es in dem bereits angesprochenen intraindividuellen Vergleich ebenfalls durchgeführt und konnten hier zumindest einen Trend zu einer Verbesserung zeigen.

Hier ist es sicherlich so, dass die Patienten sich über die Jahre – wir führen diese prophylaktische Therapie ja meistens schon von Beginn an durch – an diese Therapie adaptiert haben und dementsprechend ihre Lebensqualität auch zu Beginn der Studie als relativ gut einschätzen. Man spricht hier von einem sogenannten Referenz-Shift. Daher ist es schwierig, dann auch noch eine Überlegenheit zu zeigen; aber wir konnten hier immerhin einen positiven Trend nachweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen! – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zu der Komparator-Therapie zurückkommen, gegen die wir ja den Zusatznutzen prüfen möchten. Es liegt diese RCT gegen Bedarfstherapie vor. Wäre es denn nicht möglich gewesen, in einer RCT, die uns einfach nach wie vor die sichersten Ergebnisse gibt, die Situation abzubilden, die Sie im Behandlungsalltag durchführen? Warum also hätten die Prüfärzte nicht das machen können, was Sie im Behandlungsalltag tun?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Es gibt ja, wie wir schon besprochen haben, diese zwei Therapieregime, zum einen die Bedarfsbehandlung und zum anderen die Prophylaxe. Als wir im Prinzip die Studien planten, haben wir uns mit den Zulassungsbehörden eben darauf verständigt, dass wir die randomisiert kontrollierte Studie für die Bedarfsbehandlung durchführen und eben die Routineprophylaxe durch andere Evidenzen mit darstellen. Deshalb haben wir auch diesen intraindividuellen Vergleich bereits prospektiv bei der Studienplanung mit geplant und dann auch durchgeführt. – Herr Knoerzer möchte gern noch kurz etwas zur Statistik oder zum methodischen Ansatz des intraindividuellen Vergleichs ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wir glauben oder gehen davon aus, dass dieser intraindividuelle Vergleich ganz wichtige Evidenz liefert. Er vergleicht nämlich den Patienten, der zuerst eine Routineprophylaxe bekommen hat, im Grunde mit sich selbst, nachdem er Emicizumab gekriegt hat. Ein noch restriktiveres Vergleichsverfahren kann man sich eigentlich nicht vorstellen; das sehen Sie hier wahrscheinlich relativ selten, weil es nur um ganz wenige Indikationen geht. Die Randbedingung, dass so etwas gut gemacht ist, besteht darin, dass der Endpunkt hier wie da gleich erfasst wird, und das sehen wir auch: Wir kommen mit den Ergebnissen bei einigen Endpunkten ja sogar in den Bereich von dramatischen Effekten; bei anderen sind wir knapp daran vorbeigeschrammt. Also, wir sehen ausgezeichnete Effekte in einem Verfahren, bei dem der Patient sich mit sich selber vergleicht, das, was man sich eigentlich immer erträumt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die AkdÄ. Sie leiten bei diesem neuen Medikament einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Könnten Sie noch einmal erläutern, auf welcher Grundlage Sie den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Pöttsch.

Herr Prof. Dr. Pöttsch (AkdÄ): Ja. – Wir haben in der Bewertung der Stellungnahme des IQWiG die Problematik gesehen, wie sie eben auch schon in der Diskussion herausgearbeitet worden ist, dass wir glauben, dass die Ablehnung eines Komparators, wie er hier mit dem FEIBA durchgeführt worden ist, nicht gerechtfertigt ist, sondern wir denken, dass Emicizumab hier doch einen deutlichen Vorteil bietet.

Ein wesentlicher Grund in unserer Bewertung war vor allen Dingen die Pharmakodynamik der Substanz, da es sich hierbei eben um ein Nicht-Faktor-VIII-Konzentrat handelt, sondern um einen Antikörper, der eine Aktivität nachstellt, die normalerweise von dem aktivierten

Faktor-VIII-Molekül durchgeführt wird. Insofern sahen wir den Vorteil, dass Sie mit dieser Substanz sozusagen gleichermaßen eine prophylaktische Therapie und auch eine Behandlung von Blutungen durchführen können.

Es war dann die Frage, inwieweit wir diesen Vorteil quantifizieren können. Hier sahen wir die Problematik, dass es in der Tat keinen unmittelbaren Vergleich der Substanz Emicizumab mit einer Faktor-VIII-basierten Therapie gibt, sodass wir momentan eine Schwierigkeit sehen, das genau zu quantifizieren. Hinzu kommt – das wurde in Ihrer Anmoderation auch gesagt –, dass wir uns noch nicht im Klaren sind, inwieweit mögliche Nebenwirkungen der Emicizumab-Therapie hierbei noch zu berücksichtigen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich jetzt mal in Richtung DGHO und GTH. Wir haben es ja gerade von der AkdÄ gehört: Die AkdÄ sagt zum einen, die beiden zVT-Alternativen sind in Abhängigkeit vom Hemmkörper relevant; das hat auch Herr Oldenburg in seiner Stellungnahme geschrieben. Dann wird gesagt, dass die On-Demand-Therapie mit FEIBA zum einen zVT-konform ist, ohne dass die Nichtberücksichtigung der Studie HAVEN1 nicht nachvollziehbar sei. Da ist die Stellungnahme der DGHO und der GTH etwas zurückhaltender, die auch von einem spannenden neuen Präparat als Alternative zu FEIBA sprechen, die aber sagen, die Ableitung von Zusatznutzen sei schwierig, und die zudem äußern, dass eine RCT gegenüber FEIBA-Prophylaxe notwendig gewesen sei, also eben eine wesentlich strukturiertere Datenerhebung, wenn auch diese Prophylaxe wenig effektiv und für die Patienten belastend sei; das sieht die AkdÄ anders. Zum anderen werden von Ihnen Bedenken wegen möglicher Untertherapien im Kontroll-Arm geäußert. Vielleicht können Sie das auch noch mal klarstellen, weil das ja doch zwei Positionen sind, wegen denen es zwischen den Einschätzungen ein bisschen knirscht. Normalerweise bin ich es umgekehrt gewöhnt. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es bleibt bei dem, was wir eben gesagt haben und wir schon mehrfach gehört haben: Es ist eine interessante, spannende neue Substanzklasse. Trotzdem sind die Daten dünn, es sind wenig Patienten, und dies auch noch bei einer zVT, hinsichtlich derer – so haben wir es zumindest eben debattiert – man darüber diskutieren kann, ob wirklich alle im Kontrollarm so behandelt worden sind, wie wir sie heute behandeln würden, und diese On-Demand-Therapie ist dort nicht drin. Das macht es noch ein bisschen schwieriger. Die Lebensqualitätsdaten gehen ja schon in die richtige Richtung, und wir glauben auch, dass da ganz viel dran ist, weil die subkutane Gabe für die Patienten höchst attraktiv und die Lebensqualität verbessert ist. Trotzdem halten wir es für sehr schwierig, das aufgrund dieser Daten mit der kleinen Patientenzahl annähernd als belegt anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knoerzer, dann Frau Bickel. – Zunächst Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich darf für die GTH kurz spezifizieren. Ich glaube durchaus, dass dieses Präparat in der klinischen Realität einen Zusatznutzen hat. Es liegen ja Daten dazu vor. Natürlich stimme ich damit überein, dass wir es nur quantifizieren könnten, wenn dann eben im Idealfall in der Vergleichsgruppe auch eine Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat konsequent gemacht worden wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich glaube, die Frage, Beleg oder nicht, Herr Wörmann, haben wir ja auch so beantwortet, dass wir gesagt haben: Einen Beleg fordern wir gar nicht. Die Frage ist, was das Ausmaß des Effektes ist. Ich habe gerade vorher schon mal versucht, ein bisschen populär darzulegen, warum dieser intraindividuelle Vergleich so wertvoll ist. Er vergleicht ja genau die beiden Therapien, um die es uns geht. Was fehlt jetzt eigentlich noch zu einem kompletten Cross-over-Vergleich? Auf Neudeutsch heißen die Dinger Crossover-Trial. Es fehlt nur noch eine Sequenz, bei der die Patienten erst Emicizumab und dann FEIBA kriegen. Im Grunde ist also alles da, was wir brauchen.

Diese Studie konnte wegen der langen Halbwertszeit nicht gemacht werden. Wir haben die Daten: Ja, das sind wenige; aber das sind auch deswegen so wenige, weil die Effekte so immens sind. Wir sehen ja, wenn wir diese vom IQWiG angefragte Analyse durchführen – das hat die Patientenzahl ja dann noch mal halbiert –, immer noch signifikante Effekte, weil wir eben im Bereich des dramatischen Effektes sind. – Herr Hecken, wenn das für Sie in Ordnung ist, würde ich gerne noch meinem Kollegen das Wort geben, damit er das noch einmal medizinisch umreißt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Lamprecht, bitte.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Ich möchte im Zusammenhang mit dem intraindividuellen Vergleich und dem Vergleich zur Prophylaxe noch einmal darauf eingehen, worum es auch in der Hämophilie mit Hemmkörpern geht: Es geht darum, dass die Blutungen verringert werden. Jede Blutung kann potenziell für den Patienten eine lebensbedrohliche Situation sein. Das kann Schmerzen verursachen, das führt zu Bewegungseinschränkungen.

Wir haben in unserem intraindividuellen Vergleich, den wir im Dossier dargelegt haben, gezeigt, dass die Blutungsrate von 15 Blutungen pro Jahr bei den Erwachsenen auf 1,8 und bei den Kindern von 16 pro Jahr sogar auf 0,35 heruntergeht. Diese Daten fanden wir dann auch noch einmal bestätigt, als wir uns diejenigen Patienten anschauten, die in der vorgelagerten prospektiven nichtinterventionellen Studie mit FEIBA behandelt wurden, wenn sie ihr anfänglich vom Arzt verschriebenes Regime auch während dieser NIS, also während dieser nichtinterventionellen Studie, so durchgeführt haben, wie es verschrieben war. Das hatte ja das IQWiG angesprochen. Auch da können wir sehen, dass die Reduktion der Blutungsrate immer noch signifikant ist, und meines Erachtens haben wir da den Zusatznutzen gegenüber der FEIBA-Prophylaxe auch mit so wenigen Patienten signifikant gezeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Bickel und Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich will zunächst darauf hinweisen, dass wir heute wirklich eine Konstellation haben, die wir hier eher selten antreffen. Ich freue mich darüber und möchte das auch noch einmal begründen.

Natürlich haben wir uns wirklich sehr viel Gedanken gemacht und nicht nur Herrn Professor Pötzsch, sondern auch andere Hämostaseologen hinzugezogen; wir sind dann zu dieser Einschätzung gekommen, die Professor Pötzsch hier dargestellt hat. Ich glaube nicht, dass in dieser Situation, Hämophilie A mit Hemmkörpern, ohne Weiteres eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer ausreichenden Patientenzahl so leicht durchführbar ist, wie das

bei vielen onkologischen Medikamenten der Fall wäre. Vor diesem Hintergrund glaube ich, dass die anderen vorgelegten Daten durchaus aussagekräftig sind.

Wenn ich Herrn Klamroth richtig verstanden hatte, hat er hier bei uns genau dasselbe gesagt, was auch wir gesagt haben: Er sieht einen Zusatznutzen; er ist nicht quantifizierbar. – Genau das ist das Resümee unserer Stellungnahme. Ich will darauf aufmerksam machen, dass wir ausdrücklich auch noch darauf hingewiesen haben, dass dieser Beschluss unseres Erachtens befristet werden muss. Sie haben es angesprochen, Herr Professor Hecken: Natürlich ist TMA eine sehr bedrohliche Nebenwirkung. Wir wissen im Augenblick nicht, wie sie in dieser Situation entsteht. Es gibt Vermutungen, die ja auch von Professor Oldenburg publiziert wurden. Wir müssen jetzt also langfristig beim Einsatz unbedingt ganz genau hinschauen, und deswegen haben wir ja auch gesagt: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, aber bitte Befristung von zwei Jahren. Ich glaube, das war das Resümee, in dem sich auch die Arbeitsgruppe eindeutig einig war, dass das der derzeitige Stand ist. Man muss natürlich wirklich auch immer sehen, welche Studien angesichts des Krankheitsbildes und der Zahl der Patienten in dieser Situation überhaupt in einem überschaubaren Zeitraum durchführbar sind.

Ich bin – das werden die Anwesenden wissen – eher vorsichtig mit dem Wort „innovativ“, glaube aber, dass dieser Antikörper ganz anders als viele andere Antikörper von seinem Wirkmechanismus her durchaus innovativ ist. Eine doch kleine Korrektur an die Firma Roche: „AA“ [*accelerated access*] bedeutet nicht, dass das ein Durchbruch ist, den die EMA sieht, sondern bedeutet nichts anderes, als dass bei diesen Patienten ein Unmet Medical Need vorhanden ist und man deswegen einer Verkürzung der Beurteilung durch das CHMP zugestimmt hat. Um dies auch noch, damit ich hier nicht mit einem falschen Eindruck davongehle, zu sagen: Die meisten AAs haben sich später nicht als therapeutischer Durchbruch erwiesen. In diesem Fall hoffe ich, dass das anders ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Frau Bickel, Frau Wieseler und Frau Müller.

Frau Bickel: Kann der pharmazeutische Unternehmer die Frage beantworten, inwieweit andere Gesundheitssysteme die Kosten erstatten, zum Beispiel das NHS?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lamprecht.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Wir haben jetzt aus England gehört, dass das NHS die Erstattung von Emicizumab befürwortet und es auch in ein spezielles Programm für seltene Erkrankungen aufgenommen und zur Erstattung freigegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kleine Rückfrage an Herrn Dr. Knoerzer. – Sie waren eben bei dem intraindividuellen Vergleich, also Vergleich zur Baseline, so euphorisch, dass es die gleichen Patienten seien. Deshalb nur folgende Frage, die ich mir stelle: Wenn das

unproblematisch wäre, warum macht man dann überhaupt RCTs? Das könnte man ja eigentlich immer machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer. – Es war damit zu rechnen, dass Frau Müller das auffällt.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das erste große Problem ist, dass die Patienten zum Ende der Behandlungsperioden im gleichen Zustand wie zu Beginn der nächsten sein müssen. In der Onkologie zum Beispiel geht das nicht, weil Sie da einen Progress haben und der Patient zu dem Zeitpunkt, da Sie die zweite Therapie geben müssen, ganz anders ist. Es sind äußerst wenige Situationen, im Grunde nur chronische, halbwegs stabile Erkrankungen, bei denen Sie das überhaupt durchführen können.

Jetzt noch ganz kurz zu Emicizumab und dazu, warum wir da die zweite Sequenz nicht gut hinbekommen haben: Das liegt daran, dass die Halbwertszeit von Emicizumab eben so lang ist; Herr Oldenburg hat es ausgeführt. Wenn man die fünffache Halbwertszeit als Auswaschphase nehmen müsste, müsste man im Grunde 150 Tage warten, und dann ist eine andere Jahreszeit, die Patienten sind in einer ganz anderen Situation. Deswegen ist das ein bisschen schwierig zu machen. Aber im Prinzip sind in Fällen, wie ich sie gerade beschrieben habe, diese Crossover-Trials sicherlich diejenigen, die die größte Ähnlichkeit des Patienten in beiden Armen darstellen.

(Zuruf von Frau Dr. Müller)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Klamroth, dann Herr Hastedt und Herr Rieks.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich würde das gerne noch mal von der wissenschaftlichen Seite kommentieren, weil Sie danach gefragt haben. Natürlich sind Crossover-Trials toll, weil man den gleichen Patienten vergleicht. Aber Folgendes muss ich kritisieren: Das war eine nichtinterventionelle Studie. Das heißt, jeder Behandler hat in jedem Land die Patienten so behandelt, wie er meint, dass es eine Prophylaxe ist. Sie können sich vorstellen, dass das in Südafrika – und die Studie ist weltweit gelaufen – etwas ganz anderes ist als in anderen Ländern. Wenn man das Regime in diesem vorhergehenden Teil nicht festlegt, sondern daraus eine interventionelle Studie macht, sinkt der Wert natürlich erheblich. Trotzdem sind es noch tolle Ergebnisse; aber das ist das, was man jetzt methodisch kritisieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer. – Ich habe Sie, Herr Hastedt.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das ist ein sehr fairer Punkt. Ihm haben wir uns in der Stellungnahme ausführlich zu widmen versucht. Der eine Punkt ist folgender, den das IQWiG in seiner Stellungnahme ja auch angemerkt hat: Wenn wir diejenigen Patienten herausselektieren, die genau nach Fachinformation therapiert werden, dann sähen die Ergebnisse grosso modo nicht anders aus als vorher. Das war für uns ein Hinweis darauf, dass die Patienten eigentlich von ihrem jeweiligen Behandler optimal eingestellt werden. Nun bin ich natürlich kein Mediziner. Wir stellen uns vor, dass Patienten, die etwas älter sind, sich weniger bewegen und weniger Blutungen haben, vielleicht auch mit der Medikation heruntergehen können.

Der zweite Punkt, um ihn gleich vorwegzunehmen Man könnte jetzt natürlich sagen, na gut, in der nichtinterventionellen Studie wurden die Endpunkte anders erhoben als in dem RCT-

Arm. Wie aber Frau Wagle schon gesagt hat, haben wir nicht nur diese NIS prospektiv geplant, sondern auch den Vergleich prospektiv geplant. Insofern war die Erhebung der Endpunkte genau gleich. Die Kritik können wir nicht ganz aus dem Raum schaffen, sondern nur sagen: Die normative Kraft des Faktischen zeigt uns, dass die Patienten, wenn wir nur diejenigen nehmen, die genau nach Fachinformation behandelt wurden, immer noch gut aussehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt, dann Herr Rieks und Frau Wieseler.

Herr Dr. Hastedt: Ich will zu diesen stabilen Verhältnissen beim intraindividuellen Vergleich noch mal nachfragen. Ich hatte das eigentlich immer so mitgenommen, dass die Hemmkörper-Hämophilie ein relativ wechselhaftes Krankheitsbild ist, sowohl was den Hemmkörper-Titer als auch das mögliche Ansprechen der Therapie als auch die Blutungsneigung angeht. Könnten Sie dazu noch ein paar Worte sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das kann ich gerne machen. – Sie haben Recht, dass der Hemmkörper-Titer schwankt, aber die Faktor-VIII-Aktivität immer bei unter 1 Prozent liegt. Wenn die Faktor-VIII-Aktivität unter 1 Prozent ist – das tut sie bei einem Hemmkörper-Titer von eins, bei fünf, bei zehn –, dann ist die Blutungsneigung vom Grundsatz her gleich. Die Behandlungsalternativen unterscheiden sich dann etwas, aber die Blutungsneigung als solche unterscheidet sich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Genau. Man hat ja schon einen Unterschied bei den Behandlungsalternativen: Bei niedrigem Hemmkörper-Titer kann man das noch mit hohen Faktor-Präparat-Konzentrationen sehr gut kontrollieren, während man ansonsten später auf FEIBA ausweichen muss. Ich wollte da noch mal einhaken: Hat eine Kombination aus FEIBA und Faktor-VIII-Präparaten da auch einen besonderen Stellenwert oder nicht wirklich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Nein, man behandelt die niedrigtitrigen Antikörper in einer Prophylaxe eher mit FEIBA, weil der Faktor VIII sofort seine Wirkung verliert, bedingt durch den Antikörper. Bei akuten Blutungsereignissen kann man dann auch Faktor VIII geben und den Hemmkörper so weit überspielen, dass man eine ganz normale Gerinnung erreicht. Das würde man bei sehr bedrohlichen Blutungsereignissen machen. Aber es sind vom Grundsatz her ganz unterschiedliche Behandlungsregime.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch eine Nachfrage, Herr Hastedt?

Herr Dr. Hastedt: Vielleicht nur noch eine Nachfrage: Ist es denn bei Patienten mit niedrigerem Hemmkörper-Titer einfacher, tatsächlich so etwas wie eine Routineprophylaxe zu machen? Beziehen sich also die Probleme, die Sie bei der Durchführung in der Routineprophylaxe beschrieben haben, eher auf Patienten, die hohe Hemmkörper-Titer haben, oder ist das unabhängig?

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Auch bei einem sehr niedrigen Hemmkörper-Titer ist die Halbwertszeit von Faktor VIII so kurz, dass sich der Faktor VIII nicht für eine Prophylaxe eignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Herr Rieks, bitte.

Herr Rieks: Ich habe noch zwei methodische Fragen. Die erste Frage: Ich habe es so verstanden, dass die Patienten aus der NIS-Studie ja in die HAVEN-Studie aufgenommen werden sollten. Nun ist es so, dass ein relativ großer Anteil Patienten diesen Übergang von NIS zu HAVEN nicht gemacht hat. Insofern frage ich einfach noch einmal nach, was die Gründe dafür waren, was natürlich auch problematisch sein könnte, weil man ja schon weiß, wie diese Patienten in der NIS-Studie abgeschnitten haben. Da ist ja schon Information da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lamprecht, bitte.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Zunächst einmal sind fast alle Patienten in der NIS aus dem prophylaktischen Arm dann auch in den Arm C gegangen. Wir haben allerdings für die Analyse im Dossier diejenigen Patienten ausgeschlossen, die nicht nach dem deutschen Versorgungs- oder dem Zulassungsstatus therapiert wurden, weil in der nichtinterventionellen Studie auch ein paar Patienten waren, genau genommen sechs, die mit NovoSeven, mit einer Routineprophylaxe, oder mit einer Kombination aus NovoSeven und FEIBA behandelt wurden. Diese Patienten haben wir ausgeschlossen, weil sie eben nicht dem deutschen Zulassungsstatus entsprechen, weil NovoSeven hier nicht zur Routineprophylaxe zugelassen ist. Das heißt, wir haben uns auf die FEIBA-Patienten fokussiert. Die genauen Zahlen, wie viele Patienten aus der NIS in die HAVEN1 übergegangen sind, würden wir nachreichen. Das habe ich jetzt gerade nicht zur Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weil bei Ihnen der Arm so flott hochging, Frau Schütt: Dazu? – Nicht dazu. Dann können wir ganz normal nach der Rednerliste weitermachen. Danach ist Frau Wieseler dran. – Ach so, Entschuldigung; Herr Rieks noch mal.

Herr Rieks: Ich habe noch eine zweite Frage. Sie schreiben im Dossier auch, dass Sie für diverse Blutungsendpunkte keine Imputation für fehlende Werte vorgenommen haben. Ich interpretiere das so, dass kodiert wurde, es gab kein Blutungsereignis. Da würde mich interessieren, wie viele Werte das überhaupt betraf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich versuche den ersten Teil zu beantworten. Der erste Teil betraf Folgendes: Weil wir eine annualisierte Blutungsrate betrachtet haben, sind wir davon ausgegangen, dass alle Blutungen gemeldet wurden. Wir haben dann ein Verfahren genommen, um das über die Zeit zu mitteln. Dass es da viele fehlende Werte gibt, davon weiß ich eigentlich nichts; deshalb reagiere ich ein wenig überrascht.

Herr Rieks: Im Analyseteil steht einfach nur: „Imputation für fehlende Werte wurde nicht durchgeführt“. Wie viele fehlende Werte das sind, dazu habe ich eben auch nichts gefunden, und darum auch meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich glaube, das steht „for formal completeness“. Ich weiß von überhaupt keinem imputierten Fall und keiner imputierten Blutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann haben wir jetzt Frau Wieseler und dann Frau Schütt.

Frau Dr. Wieseler: Ich wollte nur noch ein bisschen Wasser in den Wein des Enthusiasmus von Herrn Knoerzer für diese Vorher-Nachher-Vergleiche schütten,

(Heiterkeit)

weil wir ja hier einen nichtinterventionellen ersten Teil und einen interventionellen zweiten Teil haben, der sich sicherlich auf die Durchführung der Behandlung auswirkt.

Was die neuen Daten angeht, die Sie im Dossier vorgelegt haben, so haben Sie da diejenigen Patienten herausgezogen, die tatsächlich durchgängig im ersten Teil eine Prophylaxe hatten, die so compliant waren. Da wird meines Erachtens das von mir angesprochene Problem schon sichtbar, weil diese Patienten eine viel höhere Blutungsrate als die Patienten insgesamt in dieser nichtinterventionellen Studie haben, was ja schon darauf hinweist, dass nur Patienten mit einem gewissen erhöhten Risiko überhaupt eine durchgängige Routineprophylaxe bekommen haben. Meiner Meinung nach ist das einer der Hinweise darauf, warum dieser Vorher-Nachher-Vergleich von nichtinterventioneller und interventioneller Studie problematisch ist. Wir haben natürlich auch noch einen Studieneffekt in diesem Vergleich drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Den intraindividuellen Vergleich habe ich jetzt wohl ausführlich beschrieben. Ich würde nur ganz gern, Frau Wieseler, auf den Punkt eingehen, dass wir die höheren Blutungsraten bei den Patienten sehen, die streng formal therapietreu waren. Aus unserer Sicht – allerdings bin ich kein Mediziner – ist es so, dass sich die Patienten mit ihrem Arzt patientenindividuell ein Regime überlegen. Ich würde natürlich erwarten, dass die Leute, die höhere Dosen nehmen, unter Umständen ein Leben pflegen, bei dem Verletzungen oder Blutungen regelmäßiger auftreten können. Die können mehr Sport machen etc. pp. Deswegen war es für uns nicht unbedingt verwunderlich, dass diese Patienten eine leicht höhere Blutungsrate haben. Vielleicht erwarten wir es, ist es methodisch und medizinisch erwartbar, und wenn es für Sie – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, wir nehmen jetzt den Mediziner.

Herr Dr. Lamprecht (Roche): Ich gehe auch noch einmal kurz darauf ein. Wir haben ja mit der Auswertung, die Sie in der IQWiG-Nutzenbewertung angesprochen haben, erneut gezeigt, dass diese Blutungsreduktion unabhängig davon ist, ob die Patienten die initiale Therapie oder eine patientenindividuell optimierte Therapie durchgeführt haben, die dann vielleicht formal nicht mehr therapietreu ist, aber trotzdem dem Patienten die Blutungen immer noch in einem akzeptablen Bereich hält, ohne die Belastung durch die Therapie, die vorhin auch schon von der Fachgesellschaft angesprochen wurde.

Ich habe mittlerweile auch die Zahlen herausgesucht. Wir hatten 28 Patienten im Arm C, in der Kohorte B der interventionellen Studie – in der Kohorte A, Entschuldigung –, in der die Patienten mit einer prophylaktischen Therapie drin waren. Von diesen sind dann 24 in den intraindividuellen Vergleich eingegangen. Davon haben wir dann weitere sechs aus der Analyse im Dossier herausgenommen, weil sie mit NovoSeven behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Schütt.

Frau Schütt: Zur Klarstellung würde ich gerne noch einmal kurz auf die zVT zurückkommen. Die zVT beinhaltet ja drei unterschiedliche Therapieoptionen. Wir haben hier die Therapie mit den Faktor-Präparaten oder mit FEIBA oder auch mit einer Kombination aus beiden. Wie sehen Sie jetzt noch mal konkret den Stellenwert dieser drei Therapieoptionen in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Das ist ein bisschen missverständlich. Die Therapie mit Faktor VIII ist keine Option, egal ob der Hemmkörper hochtitrig oder niedrigtitrig ist: Eine Prophylaxe mit Faktor VIII ist beim Hemmkörperpatienten nicht möglich. Damit entfällt die Vergleichstherapie mit Faktor VIII. Faktor VIII nutzen wir zur Immuntoleranztherapie, um den Hemmkörper wieder wegzubekommen und um die Patienten danach mit Faktor VIII behandeln zu können. Wenn ich davon ausgehe – hier in Deutschland ist die Prophylaxe die Therapie der Wahl für einen Patienten mit schwerer Hämophilie mit und ohne Hemmkörper –, dann wäre es eine Prophylaxe aufgrund der Zulassung in Deutschland mit FEIBA. Das wäre dann die zweckmäßige Vergleichstherapie in der idealen Welt, eine Prophylaxe mit FEIBA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Nachfrage, Frau Schütt.

Frau Schütt: Nur noch mal kurz: Die Möglichkeit der Kombination aus beidem ergibt sich ja auch aus der zVT, also eine Und-Verknüpfung. Kommt das in der Realität, in der Versorgung überhaupt vor, also Faktor-Präparate plus FEIBA, oder ist das völlig irrelevant?

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Nein, das kommt in der Realität vor, und zwar sind das diejenigen Patienten, die eine Immuntoleranztherapie erhalten und die unter ebendieser Therapie – denn wenn der Hemmkörper sehr hoch ist, dann ist der Faktor VIII, den wir geben, ja nach Minuten wieder aus der Zirkulation genommen – so stark bluten, dass sie noch eine zusätzliche Prophylaxe mit FEIBA brauchen. Das heißt, Patienten, die einen Hemmkörper entwickeln, bekommen in Deutschland zurzeit immer eine Immuntoleranztherapie, also hoch dosiert Faktor VIII, und wenn sie darunter eine relevante Blutungsneigung haben und ihre Gelenke einbluten, dann bekommen sie zusätzlich eine Prophylaxe, und sie kann dann mit FEIBA erfolgen; nur in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Oldenburg – Sie hatten sich dazu noch äußern wollen – und dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Herr Klamroth hat das so klar ausgeführt, dass dem nichts hinzuzufügen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Hatten denn alle Patienten eine Immuntoleranztherapie im Vorfeld?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dünzinger bitte; dann Frau Müller.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Es sind ja auch zwei Studien, über die wir uns hier unterhalten, die HAVEN1 und die HAVEN2. Die eine schloss erwachsene und jugendliche Patienten ein. Da hatten, wenn wir die Gesamtpopulation betrachten, etwas über 50 Prozent der Patienten vorher eine Immuntoleranzinduktionstherapie erhalten. Bei den Kindern war es die überwiegende Mehrzahl; da waren es über 90 Prozent, die vorher einen Versuch einer Immuntoleranzinduktion hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, dann wieder Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften DHGO und GTH, in dem Fall an Sie, weil Sie das in der Stellungnahme angeführt haben. Sie haben ja darauf hingewiesen – noch mal zurück zur Prophylaxe oder On-Demand-Therapie –, dass im Prinzip eine vergleichende Studie gegen eine FEIBA-Prophylaxe wünschenswert gewesen wäre, um hier eine Beurteilung vornehmen zu können, aber auch, dass die Prophylaxe nur mäßig effektiv und mit vielen Nebenwirkungen behaftet ist. Können Sie vielleicht noch ein wenig dazu ausführen, warum Sie das so sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Wir haben das schon diskutiert: Die Prophylaxe ist die sinnvolle Therapie. Wir haben aber auch in der Behandlungsrealität und in Studien gesehen, in denen eine Prophylaxe mit FEIBA gemacht worden ist, dass sie nicht so effektiv ist wie die Prophylaxe mit Faktor VIII. Das hat zum einen pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte; zum anderen liegt es an der Belastung, das dann täglich zu spritzen, um einen großen Effekt zu erzielen, weil viele Patienten das nicht machen wollen und ablehnen. Ich persönlich glaube, dass dann, wenn sich Roche entschieden hätte, das als Vergleichstherapie zu geben, die Ergebnisse in der Kontrollgruppe nicht viel anders gewesen wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir noch einmal Frau Bickel und dann Frau Schütt.

Frau Bickel: Ich habe jetzt noch mal eine Frage an die Kliniker. Habe ich es jetzt richtig verstanden, dass Patienten nach einer Immuntoleranztherapie immer noch Hemmkörper haben können? – Und das ist jetzt quasi das Label: Gut 50 Prozent bei den Erwachsenen und über 90 Prozent bei den Kindern hatten eine solche Immuntoleranztherapie, und diejenigen, die dann immer noch Hemmkörper hatten, die wurden jetzt – – Also, das ist quasi das Label, das betrachtet wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth und Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das Label, das betrachtet wird, sind Kinder und Erwachsene mit einem Hemmkörper, unabhängig davon, ob eine Immuntoleranztherapie durchgeführt wurde oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig. – Frau Schütt.

Frau Schütt: Ich habe noch mal eine kurze Rückfrage zu der Aussage von Ihnen, Herr Klamroth. Hatte ich jetzt richtig verstanden, dass die FEIBA-Prophylaxe nicht so effektiv sei wie die Prophylaxe mit Faktor VIII? Aber vorher hatten wir doch gesagt, Faktor-VIII-Prophylaxe käme gar nicht infrage.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Folgendes ist ganz wichtig: Wir müssen zwischen zwei Patientengruppen unterscheiden: Hämophilie A und Hämophilie A mit Hemmkörper. Prophylaxe mit Faktor VIII bei Hämophilie A ist hocheffektiv, die Patienten haben darunter im Idealfall keine Blutungen. Prophylaxe bei Hämophilie A mit Hemmkörper ist mit Faktor VIII nicht möglich, und FEIBA ist bei Weitem nicht so effektiv. Es reduziert die Blutungen, aber es ist damit in der Regel nicht das Gleiche zu erreichen wie mit der Faktor-VIII-Prophylaxe bei Patienten ohne Hemmkörper. Diese Unterscheidung zwischen den beiden Patientengruppen ist ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Das haben wir jetzt; das unterstreichen wir dick im Protokoll, und dann ist das da. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Schütt.

Frau Schütt: Ich habe noch eine Frage zu Emicizumab. Ist bekannt, ob sich da auch Antikörper gegen den Wirkstoff selber entwickelt haben und wie viel neutralisierende Antikörperentwicklungen dabei war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Wir haben bei nunmehr über 400 Patienten, die wir dahin gehend in klinischen Studien beobachten, bei einem Patienten festgestellt, dass neutralisierende Antikörper aufgetreten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Zudem hatte ich ja eingangs nach den laut EPAR und Fachinformation bei der Prophylaxe mit Hemlibra und gleichzeitiger Verabreichung von FEIBA auftretenden thrombotischen Ereignissen gefragt, und Herr Ludwig hat auch darauf Bezug genommen. Die AkdÄ hatte gesagt, es sei nicht trivial, was wir hier sehen, Befristung zwei Jahre. Ich habe gefragt: Gibt es hier irgendetwas, werden Langzeitdaten generiert? Wann kann man da möglicherweise irgendetwas sehen, ob sich das am Ende des Tages dann eben auch bestätigt? – Herr Dünzinger.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ja, wir haben diese Ereignisse beobachtet. Es ist dahin gehend auch eine explizite Sicherheitsstudie Phase IIIb initiiert worden. Diese Studie läuft bis Ende 2020, sodass wir da Daten erwarten. Zusätzlich haben wir eine Zusammenarbeit mit mehreren Registern, die hämophiliespezifisch sind, und die Patienten in der HAVEN1 und in der HAVEN2 werden natürlich auch aktuell noch beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Schütt, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Frau Schütt: Es handelt sich erneut um die Prophylaxe mit FEIBA. Ist die Routineprophylaxe mit FEIBA nun relevant oder nicht? Wir haben es jetzt noch nicht so ganz mitgenommen. Warum kommt sie jetzt nicht in Frage, oder doch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde jetzt einmal zusammenfassen, und Sie ergänzen dann: kurze Halbwertszeit, muss täglich gegeben werden, Effektivität geringer. Das waren die drei Punkte, die ich jetzt in Bezug auf FEIBA mitgenommen habe. – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Die Prophylaxe mit FEIBA wäre der Goldstandard, aber die Eigenschaften des Präparates sind nicht so ideal, dass eine Prophylaxe einfach durchzuführen ist, und sie ist weniger wirksam. Das ergibt die Heterogenität im Versorgungsalltag hinsichtlich der Prophylaxe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dann noch Herr Hälbig.

Frau Dr. Müller: Ist das aus Ihrer Sicht auch ein Grund, dass sozusagen die On-Demand-Therapie ebenfalls eine Rolle spielt, jetzt wegen länderspezifischer Eigenarten, also bei den Patienten mit Hemmkörpern?

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das ist der Grund. Es ist so, dass wegen dieser Heterogenität der Wirksamkeit und der kurzen Halbwertszeit, wegen der häufigen Gabe und der trotzdem nicht immer effektiven Wirkung die On-Demand-Therapie immer noch bei vielen Patienten durchgeführt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig und dann Herr Kalnins.

Herr Dr. Hälbig: Noch mal zur Frage „On demand“ versus Prophylaxe mit Bypassing-Produkten: Das Argument, dass die Effektivität niedriger ist, kann doch hier nicht vorgebracht werden; denn FEIBA funktioniert. Wenn wir uns jetzt die Frage stellen – – Ich komme noch mal auf die zVT zurück, weil da die Routineprophylaxe mit FEIBA bestimmt ist, sozusagen mit einem Bypassing-Produkt. Für mich reduziert sich jetzt eigentlich das Argument für die On-Demand-Therapie mit Blick auf die Frequenz der Applikation; denn das ist ja das, was aus der kurzen Halbwertszeit im Vergleich zu Faktor-VIII-Präparaten folgt. Ist es also tatsächlich so, dass das ein Praktikabilitätsproblem ist, ein Problem, das auf der höheren und hochfrequenten Applikation beruht? Ich würde das jetzt so verstanden haben. Wenn Sie eben auf die gleiche Frage, von Frau Schütt gestellt, gesagt haben, die höhere Effektivität, dann kann ich das nicht genau nachvollziehen; denn FEIBA on demand versus FEIBA-Prophylaxe kann ja nicht mehr oder weniger effektiv sein. Vielleicht können Sie dazu doch noch einmal Stellung nehmen; denn es handelt sich tatsächlich um die Frage der Umsetzung der zVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (UKB): Das Problem ist diese Heterogenität der FEIBA-Prophylaxe im Versorgungsalltag. Über einen Punkt haben wir noch überhaupt nicht gesprochen; das sind die Kosten. Wir haben über zweimal tägliche Gaben gesprochen, so wie es in den Leitlinien der Bundesärztekammer im Rahmen der Immuntoleranztherapie empfohlen wird. Wir haben die ProFEIBA- und die PROOF-Studie, in deren Rahmen es dreimal wöchentlich oder jeden zweiten Tag gegeben wird, und wir hatten die Dosierung jeden Tag, weil das dem pharmakodynamischen Wirksamkeitsprofil entsprechen würde. Wenn Sie das jetzt jeden zweiten Tag geben, dann beliefen sich die Kosten auf 1 Million Euro bei einem 75 kg schweren Patienten, wenn er 50 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht bekommt. Führen Sie es täglich durch, betragen die Kosten 2 Millionen Euro, und führen Sie es zweimal täglich durch, sind die Kosten 4 Millionen Euro im Jahr. Das heißt, Sie müssen zusätzlich zu diesen gesamten Wirksamkeitsaspekten auch noch die Kosten berücksichtigen, die natürlich auch jeder Behandler bei den Therapieentscheidungen berücksichtigt. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Kalnins.

Herr Kalnins: Ich habe erst mal eine Frage an die Behandler. Wie viel Prozent der Hämophilen mit Hemmkörper führen in der realen Welt wirklich diese Prophylaxe durch, oder führt die Mehrheit nur eine deutlich reduzierte Form der Prophylaxe durch?

Meine anderen Fragen richten sich an den Hersteller: Bei wie viel Patienten musste während der einzelnen Studien die Emicizumab-Gabe erhöht werden? Wie viele Patienten gibt es, bei denen gleichzeitig eine ITT zur Emicizumab-Studie durchgeführt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ganz kurz zur Compliance: Die Compliance ist sicher altersabhängig. Das heißt, Kinder und Eltern haben zu Beginn der Therapie, da regelmäßig die Prophylaxe durchgeführt wird, eine sehr hohe Compliance. Das nimmt mit zunehmendem Alter ab, und es liegt dann natürlich immer am Behandler und am Patienten, wie man zu einer Übereinkunft kommt. Man hat den Eindruck, dass der Burden of Treatment natürlich, wenn man nicht blutet, größer ist als der Burden of Disease. Das zeigt, wie gut unsere Prophylaxe heute ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dünzinger und dann Herr Knoerzer. – Herr Dünzinger, bitte.

Herr Dr. Dünzinger (Roche): Ich möchte noch mal auf die Frage von Herrn Kalnins eingehen. Sie hatten zunächst gefragt, wie viele Patienten eine Erhöhung der Dosis von Emicizumab im Rahmen der Studien hatten. Das waren insgesamt zwei Patienten. Die Dosiserhöhung war aber nur dann möglich, wenn diese Patienten schon ihre 24-wöchige Beobachtungsphase unter Emicizumab-Prophylaxe durchlaufen hatten und da Blutungen aufgetreten sind. Es waren insgesamt zwei Patienten, und keiner von diesen Patienten hat eine gleichzeitig laufende Immuntoleranzinduktion während der Emicizumab-Prophylaxe erhalten.

(Herr Kalnins: Von den 400 Patienten?)

– Also, kein Patient hat Emicizumab-Prophylaxe und Immuntoleranzinduktion gleichzeitig erhalten, ja, innerhalb der Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Beantwortet das Ihre Frage? – Ja, okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte zusammenfassen? – Frau Wagle, bitte schön.

Frau Dr. Wagle (Roche): Danke für die Diskussion heute. Ich möchte kurz zusammenfassen. Emicizumab ist der erste therapeutische Antikörper in der Behandlung der Hämophilie A. Er ersetzt Faktor VIII in der Gerinnungskaskade und stellt eine bedeutsame Neuentwicklung dar. Emicizumab reduziert alle relevanten Blutungen signifikant bei Kindern und Erwachsenen bei guter Verträglichkeit. Es wird subkutan gegeben anstelle einer intravenösen Gabe, und es wird einmal wöchentlich gegeben anstelle von bis zu zweimal täglicher Applikation. Mit Emicizumab ist erstmals eine effektive Blutungskontrolle bei gleichzeitig deutlich geringerer Belastung durch die Therapie möglich, was den Patienten einen großen Vorteil im täglichen Leben bietet. Für manche Patienten wird erst durch Emicizumab die Durchführung einer adäquaten Prophylaxe-Therapie überhaupt möglich, wie wir das heute auch diskutiert haben und wie es die Fachgesellschaft dargestellt hat.

Betrachten wir die Gesamtheit der vorliegenden Evidenz, so zeigen sich bei allen durchgeführten Analysen gleichermaßen signifikante Vorteile gegenüber den bisherigen Therapiestandards. Den Endpunkt null Blutungen, also das Auftreten keiner zu behandelnden Blutung, wiesen bei Emicizumab 70 Prozent der Patienten in den Zulassungsstudien auf, im Vergleich zu den FEIBA-Studien mit 25 Prozent.

Hervorheben möchte ich noch einmal den intraindividuellen Vergleich, heute ausführlich diskutiert, von Emicizumab mit vorheriger prophylaktischer Behandlung eben mit der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hier konnte durch Emicizumab eine signifikante, deutliche Reduktion der Blutungsrate bei Kindern und Erwachsenen bei guter Verträglichkeit auf einem Niveau erreicht werden, das bisher im Rahmen einer klinischen Studie in der Hämophilie A mit Hemmkörpern noch nicht gezeigt werden konnte.

Somit sehen wir zusammenfassend für Emicizumab einen erheblichen Zusatznutzen und bedanken uns für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank auch dafür, dass Sie uns jetzt über eine Stunde, eine Stunde und zehn Minuten sogar, Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertungen einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren, sowohl an den pU wie auch an die Fachgesellschaften.

Schluss der Anhörung: 12:23 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**

Vorgang: Emicizumab

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

Emicizumab [Hämophilie A mit Faktor VIII-Hemmkörpern]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
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	<ul style="list-style-type: none">- 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))- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emicizumab Hemlibra®	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII Hemmkörpern. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Faktor VIII Präparate	
rekombinant	
Lonococog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE®	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für <u>alle Altersgruppen</u> indiziert. 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 <u>in jedem Alter</u> angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Recombinate Antihämophilie Faktor® Kovaltry® Iblias®	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. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> 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 <u>für alle Altersklassen</u> vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern <u>aller Altersstufen</u> , einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
aus menschlichem Plasma gewonnen	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate®	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. Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. 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 das von Willebrand-Syndrom indiziert. IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Octanate®).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor <p>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.</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.</p> <p>Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel).</p>
<p>mit Faktor VIII- Inhibitor-Bypassing- Aktivität angereicherte Humanplasma- fraktion B02BD03 Feiba®</p>	<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. <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt.</p> <p>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.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	6
Indikation:.....	6
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse	8
Systematische Reviews.....	15
Leitlinien	18
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	27
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Literatur:.....	31

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie A* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.05.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 256 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Nachträglich wurde ein G-BA-Beschluss von 2017 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen oder zur Reduktion der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) **und Faktor VIII-Hemmkörpern**

Abkürzungen:

aPCC	activated prothrombin complex concentrates
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CVAD	central venous access device
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
FVIII	Faktor VIII
FIX	Faktor IX
HRQoL	Health-related quality of life
ITI	immune tolerance induction
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCC	prothrombin complex concentrates
rFVIIa	recombinant activated factor VII
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p>G-BA, 2011 [7].</p> <p>Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur ambulanten Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006 in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4 655) vom 30. Dezember 2011 in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p>	<p>Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p> <p>Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren</p> <p>Zu hämostaseologischen/transfusionsmedizinischen Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewahl (z. B. Immuntoleranz, Prophylaxe vs. Bedarfsmedikation, Heimselbstbehandlung) • Präparatewahl (Heimselbstbehandlung, rekombinante vs. Plasmapräparate, Dosis) • Laboruntersuchungen (Klinische Chemie und Blutbild, Blutgruppenbestimmung und weitere immunhämatologische Diagnostik, umfassende Gerinnungsdiagnostik mit Einzelfaktorbestimmungen, Hemmkörperbestimmung- und Titration, immunologische und HLA-Diagnostik) • Infektionsdiagnostik (HIV, Hepatitis B und C etc.) • Transfusion von Blutkomponenten <p>Die Betreuung der Hämophilie-Patienten soll in einem interdisziplinären Team erfolgen.</p> <p>Das Krankenhaus sollte an (inter-) nationalen (prospektiven) Studien und Dokumentationen/Erfassungen (Register) zur Hämo- und Pharmakovigilanz teilnehmen. Die Befähigung zu klinischer Forschung, zur Durchführung klinischer Prüfungen nach § 40 AMG sowie zur Behandlung mit Blutprodukten gemäß §§ 14, 15 TFG sollte vorliegen.</p> <p>Das interdisziplinäre Team soll von einem Internisten (Hämostaseologen oder Hämatologen) oder einem Transfusionsmediziner mit der fakultativen Weiterbildung Hämostaseologie oder einem Pädiater geleitet und koordiniert werden.</p>
<p>G-BA, 2014 [5].</p> <p>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 –</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:</p>

<p>Turoctocog alfa</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2014 [12].</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [6].</p> <p>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 – Simoctocog alfa</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2015 [10]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige 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.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2015 [11].</p> <p>Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p>Fragestellung Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports untergliedert sich in 3 Teilfragestellungen: 1) Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. Dies betrifft den Vergleich: - unterschiedlicher Therapiestrategien (anlassbezogen vs. prophylaktisch), - verschiedener Faktorpräparate (aus Humanplasma gewonnen bzw. rekombinant), - unterschiedlicher Dosierungsregime, - unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (primär bzw. sekundär prophylaktisch, Dauer der prophylaktischen Behandlung). 2) Eine Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung erfolgt auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung. 3) Eine Überprüfung, inwieweit sich aktuelle Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen zur langfristigen Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland auf die in den ersten beiden Fragestellungen identifizierte Evidenz stützen. Die Überprüfung basiert dabei auf Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen, die mithilfe einer Befragung von Behandlungszentren und einer Recherche nach deutschen Behandlungsleitlinien identifiziert werden.</p> <p>Teilfragestellung 1 <u>Unterschiedliche Therapiestrategien</u> Für den Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten wurden insgesamt 3 Langzeitstudien identifiziert. Bis vor kurzer Zeit lag Evidenz für den</p>

Vergleich dieser unterschiedlichen Therapiestrategien ausschließlich aus 2 Studien bei Kleinkindern und Kindern vor. In der JOS-Studie wurden Kleinkinder mit einem Alter von unter 30 Monaten bei Studieneinschluss bis zum Alter von 6 Jahren beobachtet. In der ESPRIT-Studie wurden Kinder, die beim Einschluss zwischen 1 und 7 Jahre alt waren, über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet. Mit der kürzlich abgeschlossenen und 2013 publizierten SPINART-Studie liegt nun auch Evidenz für Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren vor, die über 3 Jahre beobachtet wurden. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion der Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Therapiestrategien findet sich in Teilfragestellung 2 (Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten).

Hacker MR, Page JH, Shapiro AD, Rich-Edwards JW, Manco-Johnson MJ. Central venous access device infections in children with hemophilia: a comparison of prophylaxis and episodic therapy. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29(7): 458-464.

Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost 2011; 9(4): 700-710.

Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6): 1119-1127.

Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Corrigendum: Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2014; 12(1): 119-122.

Tabelle 1: Studienpool der systematischen Literaturrecherche

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich	Anzahl der abgeschlossenen Studien	Anzahl der laufenden Studien
unterschiedliche Therapiestrategien		
prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII	3	-
unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)		
hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor VIII	-	1
hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor IX	1	-
Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime mit Faktor VIII oder Faktor IX	3	-
unterschiedliche Faktorpräparate		
Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem vs. Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad	5	-
rekombinantes vs. plasmatisches Faktor-VIII-Präparat	-	1
unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten		
Faktor VIII vs. Faktor VIII / Von-Willebrand-Faktor-Komplex zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren	-	1
hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren	1	-

Tabelle 2: Identifizierte Evidenz je Therapievergleich und Erkrankungsstyp, differenziert nach Altersgruppen

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich Erkrankungsstyp / Altersgruppe ^a		unterschiedliche Therapie- strategien	unterschiedliche prophylaktische Therapie regime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)			unterschiedliche Faktorpräparate		unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
		prophylaktische vs. antithrombotische Behandlung	hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe	Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapie regime	Faktorpräparat mit niedrigerem vs. Faktorpräparat mit höherem Reinheitsgrad	rekombinantes vs. plasmatisches Faktor VIII-Präparat	Faktor VIII vs. Faktor VIII / Von- Willebrand-Faktor- Komplex	hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Faktor-VIII- Therapie regime	
Hämophilie A	Kinder	2	(1)	3	4	(1)	(1)	1	
	Jugendliche und Erwachsene	1	-	3	5	-	(1)	-	
Hämophilie B	Kinder	-	1	1	-	-	-	-	
	Jugendliche und Erwachsene	-	1	1	-	-	-	-	

^a: Studien, die Kinder und Erwachsene eingeschlossen haben oder für die keine Angaben zum Alter vorliegen, wurden beiden Altersgruppen zugeordnet. In 2 Studien wurden Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. In einer Studie (BI 4.022 / 71-301 HA-A [Beriate-P Studie]) wurden Jugendliche ab 14 Jahre eingeschlossen. Diese Studie wurde daher ausschließlich der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. In einer weiteren Studie (SPINART) konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahre eingeschlossen werden, tatsächlich war aber der jüngste eingeschlossene Patient 15 Jahre alt. Daher wird auch diese Studie der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet.
Die Felder enthalten jeweils die Anzahl der Studien, die zu dem jeweiligen Therapievergleich für den betrachteten Erkrankungsstyp beziehungsweise die betrachtete Altersgruppe vorliegen (Anzahl laufender Studien in Klammern)

Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime

Insgesamt 5 Studien untersuchten unterschiedliche prophylaktische Therapieregime, von denen 1 Studie jedoch noch nicht abgeschlossen ist. In 3 Studien wurde jeweils eine Standardprophylaxe (bspw. 3-mal wöchentlich 25 bis 40 IE/kg) im Vergleich zu einem alternativen prophylaktischen Therapieregime (patientenindividuelle Dosierungen auf der Basis von pharmakokinetischen Parametern) untersucht, 2 weitere Studien (davon eine laufende Studie) untersuchten standardprophylaktische Therapieregime mit jeweils unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Dosierungen. Dabei liegen Ergebnisse aus 3 dieser Studien [7,72,75] erst seit Kurzem öffentlich vor (Publikation beziehungsweise Registerbericht zwischen 2011 und 2012), sodass die Evidenzlücken teilweise gefüllt werden konnten.

7. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3): 359-367.
72. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014; 20(3): 398-406.
75. Lindvall K, Astermark J, Björkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia* 2012; 18(6): 855-859.

Unterschiedliche Faktorpräparate

Die 5 Studien, in denen jeweils ein Faktorpräparat mit niedrigerem im Vergleich zu einem Faktorpräparat mit höherem Reinheitsgrad untersucht wurde, sind überwiegend in den 1980er beziehungsweise zu Beginn der 1990er-Jahre durchgeführt worden. Die Intervention beziehungsweise Vergleichstherapie stellten ausschließlich aus Humanplasma gewonnene Faktorpräparate dar, die zu jener Zeit einzig verfügbaren Wirkstoffgruppe. Rekombinant gewonnene Faktorpräparate standen erst im Laufe der 1990er-Jahre therapeutisch zur Verfügung. Dabei erscheint es durchaus erstaunlich, dass bislang noch keine Evidenz aus abgeschlossenen Langzeitstudien zum direkten Vergleich von aus Humanplasma gewonnenen Faktorpräparaten gegenüber rekombinanten Faktorpräparaten vorliegt. Diese Lücke wird voraussichtlich nach Beendigung der SIPPET-Studie [87] erstmals gefüllt werden. Die Studie untersucht primär, ob Unterschiede in der Inhibitorenbildung zwischen plasmatischen und rekombinanten Präparaten bestehen.

Das Swedish Council on Health Technology Assessment diskutiert hierzu, dass die pharmazeutischen Unternehmen offensichtlich keine wissenschaftliche Grundlage für verschiedene Faktorpräparate vergleichende Studien sähen, da

es angesichts kleiner heterogener Patientengruppen und erwarteter kleiner Unterschiede fraglich sei, ob diese gezeigt werden können [2]. Zudem erfordere die Zulassung keine vergleichenden Studien über einen längeren Zeitraum [9,12].

2. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand Disease: a systematic review. Stockholm: SBU; 2011. (SBU-Rapports; Band 208E).

URL:

<http://sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Blodarsjuka/Treatment%20of%20Hemophilia%20A%20and%20B.pdf>.

9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.

12. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109691.pdf.

87. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). Haemophilia 2007; 13(Suppl 5): 65-68.

Fazit aus Teilfragestellung 2

Im Folgenden wird das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt nach Altersgruppen dargestellt. Insgesamt lagen zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII eine Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie 2 Studien bei Kindern vor.

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen

Für die prophylaktische gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII gibt es

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen mittels VAS auf dem EQ-5D-Fragebogen sowie hinsichtlich des Schmerzes, bezogen auf den Teilbereich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen, gemessen mittels VAS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens,
- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gelenkfunktion aufgrund fehlender Daten, sowie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität, lebensbedrohlicher Blutungen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie hinsichtlich des Teilbereichs des aktuellen Schmerzes, gemessen mittels NRS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens,
- keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden im Hinblick auf SUE, Abbrüche wegen UE sowie das spezifische UE Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder). Zu Infektionen an der Kathetereinstichstelle, Thromboembolien und katheterassozierten Thrombosen liegen keine Daten vor.

Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.

Studien mit Kindern

Aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenqualität lässt sich für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern nur für wenige Endpunkte eine Aussage zum Zusatznutzen treffen.

Für die prophylaktische gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII gibt es

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,

	<ul style="list-style-type: none"> - keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes sowie des Schmerzes aufgrund fehlender Daten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheits-bezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten, keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und katheterassoziierte Thrombosen aufgrund fehlender Daten sowie im Hinblick auf Infektionen an der Kathetereinstichstelle, SUE, Abbrüche wegen UE und die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten. <p>Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Kindern mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Komplikationen in der Behandlung der Hämophilie – Hemmkörperbildung</u></p> <p>(Eine umfassende Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen bei Patienten mit Hemmkörpern ist nicht Bestandteil der Fragestellung dieses Berichts.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtigste Komplikation in der Behandlung von Hämophilie-Patienten • treten bei bis zu 30 % vorher unbehandelter Patienten mit schwerer Hämophilie A innerhalb der ersten 100 Tage nach Exposition auf und führen zu einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer Inaktivierung des substituierten Blutgerinnungsfaktors [2,9,10] • Einteilung des Schweregrads einer Hemmkörperbildung durch Messung des Antikörpertiter, welcher mittels Bethesda-Assay bestimmt wird: Patienten mit einem Hemmkörpertiter von weniger als 5 Bethesdaeinheiten werden als Low-Responder bezeichnet, Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 5 Bethesdaeinheiten als High-Responder • Low-Responder: Möglichkeit einer Überspielung des Hemmkörpers mittels vorübergehender Dosiserhöhung des jeweiligen Blutgerinnungsfaktors • High-Responder: im Falle von akuten Blutungen Behandlung mit einem aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrat oder rekombinanten Faktor VII als Bypass-Therapeutikum • Hemmkörperelimination durch eine hoch dosierte Langzeittherapie mit dem jeweiligen Blutgerinnungsfaktor (Erzeugung einer Immuntoleranz)
<p>G-BA, 2016 [3].</p> <p>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 SGBV – Efmorocog alfa, vom 16. Juni 2016</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015): Efmorocog 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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>Vgl. auch IQWiG 2016 [8]</p>	
<p>G-BA, 2017 [4].</p> <p>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 SGBV – Lonoctocog alfa, vom 20. Juli 2017</p> <p>Vgl auch IQWiG, 2017 [9].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung 04. Januar 2017)</p> <p>Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII- Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Systematische Reviews

<p>Castro HE et al., 2014 [1]. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade</p> <p><u>Intervention:</u> current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren)</p> <p><u>Komparator:</u> conventional interventions</p> <p><u>Endpunkt:</u> k.A.</p> <p><u>Methodik:</u> Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Medline, Embase, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit ab 1970 bis k.A.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Studies were ranked based on quality. RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study were scored as ++; when findings came from case and control studies, case studies, observational studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study, or from RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies partially fulfilling criteria for internal validity, they were ranked as +; evidence from the grey literature or case-control studies, case studies, observational studies that did not fulfil any criterion for internal validity were scored 0.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae. • Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a

minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO).

- The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (< than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 UI/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (0.63 ± 1.35 vs. 4.89 ± 3.57 respectively $P < 0.001$).
- A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII UI/Kg three times a week, and is currently considered the gold standard of care. This protocol is recommended by the WFH, WHO, the UK Haemophilia Centre Doctors Organization and the Medical and Scientific Advisory Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available.
- The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.
- options to treat haemophilic patients with inhibitors
 - high-doses of human FVIII:
 - use for treating acute bleeding episodes in patients with inhibitors and low responding inhibitors, when the inhibitor levels are between 5 and 10 UB
 - high purity factor VIII (pFVIII):
 - Inhibitors usually respond in a less aggressive form to pFVIII than to hFVIII, in this form factor VIII is neutralized slowly and in a partial form.
 - Allergic transfusion and pyrogenic reactions occur in around 40% of cases, resulting in fever, rash, hives, chills, flushing, shivering, thrombocytopenia and lumbar pain.
 - bypassing agents:
 - Prothrombin Complex Concentrates—PCCs:
 - contain factor II (FII), FVII, factor IX (FIX), factor X (FX) and trace amounts of FVIII, activated FVII and activated FIX.
 - can control 50% of mild to moderate bleeding episodes and haemorrhages secondary to dental surgery in a third of cases.
 - adverse effects: dizziness, headache, flushing, pulmonary thromboembolism and myocardial infarction.
 - Usage has been discontinued in recent years in the UK as well as in other European countries

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Activated Prothrombin Complex concentrate (aP-CCs)], FVIII bypassing agent—FEIBA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activated PCCs contain FII, FVII, FIX, FX and trace amounts of FVIII. ▪ efficacy rate for FEIBA in the management of acute bleeding 85% or higher ▪ 4% of infusions are associated with the developing of fever, dizziness, chest discomfort, and thrombotic episodes (e.g. Myocardial infarction) ▪ not the first line of therapy in threatening episodes at least that the inhibitor is so high that does not allow a treatment with factor VIII. - Recombinant Factor VIIa (rFVIIa): <ul style="list-style-type: none"> ○ Response judged to be effective in about 80% of cases at 6 hours (for acute bleeding episodes) ○ bleeding frequency was reduced by 45% and 59% during prophylaxis ○ No thromboembolic events were reported during the prophylaxis treatment period - Immune tolerance therapy <ul style="list-style-type: none"> ○ Goal: inhibitor eradication ○ High dose, high frequency of FVIII + maybe FEIBA + maybe extracorporeal immunoadsorption, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, immunosuppressant drugs, Rituximab <p>Critical appraisal:</p> <p>9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Literature has largely demonstrated the superior clinical effectiveness of prophylaxis when compared with on-demand therapy. Data from the WFH and WHO proved that prophylaxis is still distant to become universal, and for those countries with the lowest per capita gross national product (GNP) haemophilia healthcare is either inadequate, or there is no care at all.</p>

Leitlinien

<p>Lopez-Fernandez MF et al., 2016 [13].</p> <p>Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors</p>	<p>Fragestellung: Entwicklung einer Evidenz – und Expertenmeinung basierten Leitlinie zur prophylaktischen Therapie von Patienten mit Hämophilie A und hohen Titern an FVIII Inhibitoren</p>
	<p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <p>A literature search of articles published in the English language up to March 2015 was undertaken using PubMed/Medline and the main international haematology and thrombosis and haemostasis congresses (up to March 2015).</p> <p>The expert panel included nine Spanish haematologists.</p> <p><u>LoE/GoR</u></p> <p>The levels of evidence (LE) and recommendations were evaluated according to the system developed by the USA Agency for Health Care Policy and Research (30). Those recommendations based on evidence obtained from at least one good quality randomised-controlled trial (evidence levels Ia and Ib) were designated as grade A. Those based on well conducted non-randomised clinical studies (evidence levels IIa, IIb, III) were designated as grade B and other recommendations based on expert opinion and/or clinical experience (evidence level IV) were rated as grade C.</p> <p>30. Laffan M, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Ö Organization. Haemophilia 2004; 10: 199–217.</p> <p><u>Sonstige methodische Hinweise:</u></p> <p><i>Aus Mangel an fehlenden Studien basieren die meisten Empfehlungen nur auf Fallstudien und Fallserien (Evidenzgrad C). Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Empfehlungen werden nicht direkt mit Literatur verknüpft, allerdings wird zugrundeliegende Literatur in vorangestellten Absatz beschrieben.</i></p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Number of analysed studies in each prophylactic group.</p>

	Time of prophylaxis		
	Pre-ITI	During ITI	Post/No ITI
Prophylaxis*			
Primary	3	1	4
Secondary	4	15	27
Bypassing agent*			
aPCC	3	10	20
rFVIIa	4	6	9
Both	-	-	2
Type of study*			
Case report	2	4	4
Case series	4	9	16
Retrospective study	1	3	3
Prospective not-randomised study	-	-	1
Prospective-randomised trial + subanalysis	-	-	7
Level of evidence (grade of recommendation)*			
Ia (A)	-	-	-
Ib (A)	-	-	7
IIa (B)	-	-	-
IIb (B)	-	-	1
III (B)	1	3	3
IV (C)	6	13	20
Total studies	7	16	31

*Some studies are counted more than once since they include patients in different prophylactic groups

Number of patients included in each prophylactic group.:

		Prophylaxis		ITI		
		Primary	Secondary	Pre-ITI	During ITI	Post/No ITI
Number of patients	aPCC	10	262	7	91	174
	rFVIIa	18	148	25	22	119
	Total	28	410	32	113	293

Which patients may benefit from prophylaxis with bypassing agents?

- The panel recommends long-term primary prophylaxis for patients without clinically evident joint damage prior to and during ITI (according to the definition stated in Definition of primary and secondary prophylaxis patients) to prevent recurrence of life threatening or intra-articular bleeds and/or onset of joint damage (Grade C).
- ‘Continuation of prophylaxis’ with bypassing agents is advised in patients developing inhibitors while receiving primary or secondary prophylaxis with FVIII (Grade C).
- Long-term, continuous secondary prophylaxis is recommended for patients (while awaiting ITI, during ITI or in patients not undergoing ITI or in whom ITI has failed) with clinically evident joint damage or established arthropathy (according to the definition stated in Definition of primary and secondary prophylaxis patients) to prevent recurrence of bleeding events, development of target joints or onset of joint damage and to slow the progression of existing joint damage (Grade C). Improving HRQoL and reducing the impact of bleeds on daily life are also objectives in these cases.

– Prophylaxis is especially advised in patients in whom the disease has a serious impact on daily life, with affected mobility and functionality, poor HRQoL, frequent absences from school or work, or frequent and long hospitalisations (Grade C).

– Short-term prophylaxis (3–6 months) should be considered for patients requiring active or prolonged physiotherapy until goals are met, in older patients with target joints and prior to episodes of strenuous or high-risk activities (Grade C).

Which agent is recommended for each of the patient groups?

– In patients awaiting ITI, rFVIIa should be the prophylactic agent of choice (Grade C). Should this agent fail or be unavailable, aPCC may be used, taking into account that a transient rise in inhibitor titre may occur.

– During ITI and for those not undergoing ITI or in whom ITI has failed, either aPCC or rFVIIa can be used as prophylactic agents (Grade A).

The choice of agent should be made taking into account: age (children or adult patient), previous experience with any of the bypassing agents, patient’s preference, pharmacokinetic properties and ease of infusion.

– Simultaneous or sequential administration of both bypassing agents for prophylactic purposes is discouraged (Grade C).

When should prophylaxis be interrupted?

• When prophylaxis is started during the “pre-ITI” period, it should be continued during ITI as the risk of bleeding is still high during this period.

• Prophylaxis during ITI should be interrupted when the inhibitor titre falls below 1–2 BU/ml or when FVIII levels are measurable.

• In all patients, independent of whether they will undergo ITI or not, prophylaxis should be interrupted either when: i) it has been considered to be inefficacious or to have failed; ii) it is difficult or even impossible due to patient refusal, poor venous access or poor adherence; or iii) in patients receiving short-term prophylaxis for specific goals once these have been met.

Are there special safety concerns?

• Despite the limited evidence, both aPCC and rFVIIa appear to be safe for long-term prophylaxis.

• The possibility of an anamnestic response should be considered when using aPCC, especially during the ‘pre-ITI’ period, although evidence points to a transient effect when compliance is good.

• Laboratory monitoring of fibrinogen and platelet levels is advised when high doses of aPCC are used (100–200 IU/kg/day). Doses should be reduced to 50 IU/kg/day or treatment should be interrupted if a decrease in fibrinogen or platelet levels is apparent.

• Although no serious adverse events have been reported, careful monitoring for possible complications, especially thrombotic episodes, is advisable.

• Risk/benefit of treatment should be assessed in men presenting with cardiovascular risk factors. Should prophylaxis be initiated, strict monitoring of thrombotic adverse events is advisable.

• A peripheral vein should be the route of choice for the delivery of prophylaxis via a CVAD and should be used only when strictly necessary and for a limited duration of time. Measures to prevent

infections should be adopted.

Srivastava A et al., 2013 [15].

Guidelines for the management of hemophilia.

Leitlinie der World Federation of Hemophilia

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Keine Angabe zur Literatursuche, Konsensusprozess und Review der Leitlinie. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.

LoE und GoR

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (postmarketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm (for long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCERBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
 *Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.
 **As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Empfehlungen

Prophylactic factor replacement therapy

1. Prophylaxis is the treatment by intravenous injection of factor concentrate to prevent anticipated bleeding.

2. Prophylaxis was conceived from the observation that moderate hemophilia patients with clotting factor level $> 1 \text{ IU dL}^{-1}$ seldom experience spontaneous bleeding and have much better preservation of joint function. [21–24]

21 Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446–52.

22 Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395–400.

23 Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25–32.

24 Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81–90.

3. Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function. (Level 2) [24–29]

24 Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81–90.

25 Astermark J, Petrini P, Tengborn L et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105:1109–13.

26 Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228–36.

27 Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337–41.

28 Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV et al., ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700–10.

29 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007; 357: 535–44.

4. Prophylactic replacement of clotting factor has been shown to be useful even when factor levels are not maintained above 1 IU dL^{-1} at all times [26,29,30].

26 Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228–36.

29 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007; 357: 535–44.

30 Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7: 99–102.

5. It is unclear whether all patients should remain on prophylaxis indefinitely as they transition into adulthood. Although some data suggest that a proportion of young adults can do well off prophylaxis [31], more studies are needed before a clear recommendation can be made. [32]

31 Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7: 544–50.

32 Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl. 2): 10–5.

6. In patients with repeated bleeding, particularly into target joints, short-term prophylaxis for 4–8 weeks can be used to interrupt the bleeding cycle. This may be combined with intensive physiotherapy or synoviorthesis. (Level 3) [33,34]

33 Kavakli K, Aydogdu S, Taner M et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008; 14: 518–23.

34 Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C, Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a

paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006; 12: 82–6.

7. Prophylaxis does not reverse established joint damage; however, it decreases frequency of bleeding and may slow progression of joint disease and improve quality of life.

Faktor VIII Präparate

Für Patienten mit Hämophilie A sind Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Es wird keine Empfehlung für rekombinante oder plasmatische Präparate gegeben.

- Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (kein LoE angegeben).
- The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders (LoE 5). [1, 2]

1 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Saéz A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295–300.

2 Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 2nd edn. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

- The WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived concentrates and the choice between these classes of product must be made according to local criteria (kein LoE angegeben).
- The risk of prion-mediated disease through plasma-derived products exists. In the absence of a reliable screening test for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), and with no established manufacturing steps to inactivate the vCJD prion, this problem is currently being handled by excluding plasma from all donors perceived to be at risk (kein LoE angegeben).
- FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben).

Hemostatic agents

4.1 Clotting factor concentrates

The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders. (Level 5) [1,2]

1 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Saéz A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295–300.

2 Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 2nd edn. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

6.2 Inhibitors

Management of bleeding

- Patients with a low-responding inhibitor may be treated with specific factor replacement at a much higher dose, if possible, to neutralize the inhibitor with excess factor activity and stop bleeding. (Level 4) [63,68]

63 Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133: 591–605.

68 Teitel JM, Berntorp E, Collins P et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 256–63.

- Patients with a history of a high responding inhibitor but with low titers may be treated similarly in an emergency until an anamnestic response occurs, usually in 3–5 days, precluding further treatment with concentrates that only contain the missing factor. (Level 4) [63,68]

63 Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133: 591–605.

68 Teitel JM, Berntorp E, Collins P et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 256–63

- The efficacy of two doses of rFVIIa and one dose of APCC for management of joint bleeding has been shown to be essentially equivalent. (Level 2) [69]

69 Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novo-seven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109:546–51.

- Notably, however, some patients respond better to one agent than the other, highlighting the need to individualize therapy. (Level 2) [69,70]

69 Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novo-seven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109:546–51.

70 Berntorp E, Shapiro A, Astermark J et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl. 6): 1–7.

Immune tolerance induction

- In patients with severe hemophilia A, eradication of inhibitors is often possible by immune tolerance induction (ITI) therapy. (Level 2) [73,74]

73 Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010; 150: 515–28.

74 DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl. 1): 1–22.

- Before ITI therapy, high-responding patients should avoid FVIII products to allow inhibitor titers to fall and to avoid persistent anamnestic rise. As noted, some patients may develop an anamnestic response to the inactive FVIII molecules in APCC as well. (Level 2) [75]

75 DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1): 216–25.

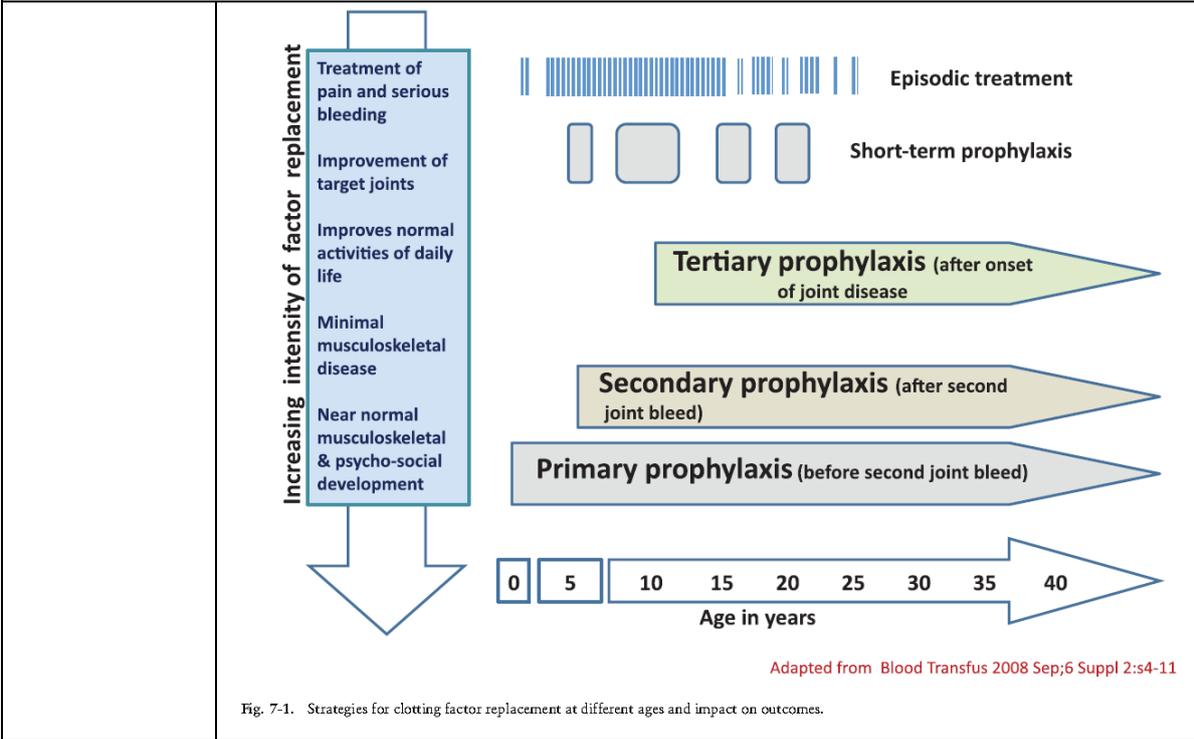


Fig. 7-1. Strategies for clotting factor replacement at different ages and impact on outcomes.

Collins PW et al., 2013 [2].

Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization

Fragestellung/Zielsetzung: to provide healthcare professionals with pragmatic guidance on the management of patients with FVIII/FIX inhibitors although individual patient circumstances may dictate an alternative approach.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update of UK Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO) guidelines on the management of factor VIII/IX (FVIII/IX) inhibitors in congenital haemophilia (Hay et al, 2000, 2006).
- Suche in Pubmed (keine Angabe zum Suchzeitraum)
- Autorengruppe erstellt Entwurf, Review des Entwurfes durch UKHCDO Beirat, 50 UK haematologists, the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and the British Society for Haematology Committees
- None of the authors had conflicts of interest to declare. All authors have made a declaration of interests to the BSH and Task Force Chairs which may be viewed on request.
- Empfehlungen sind nicht direkt mit Literatur verknüpft, Literaturübersicht dargestellt
- The guideline will be reviewed after 5 years or earlier if significant developments occur.

LoE / GoR: GRADE system

Sonstige methodische Hinweise: *Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.*

Empfehlungen:

Inhibitor eradication

- Immune toleration induction is recommended for patients with severe haemophilia A and a persistent inhibitor that interferes with prophylaxis or treatment of bleeds at standard doses of FVIII (Grade 1B).
- If there is an inadequate decrease in the inhibitor titre (20% reduction over a 6-month period) an alternative strategy may be considered. Options include FVIII dose increase, the introduction of pdFVIII, immunosuppression with rituximab, or stopping ITI (Grade 2C). If there is no adequate response within 6 months after introduction of second-line therapy ITI should be stopped (Grade 2C).
- In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor, a trial of on-demand bypassing therapy should precede consideration of ITI, the success rate of which is low in this group. (Grade 1C).
- In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor associated with a bleeding phenotype similar to acquired haemophilia A, a trial of immunosuppression should be considered (Grade 2C).

Prophylaxis for inhibitor patients

- Available data strongly support the view that prophylaxis with a bypassing agent is not as efficacious as FVIII/IX, strengthening the recommendation to tolerize an inhibitor early.
- Prophylaxis with a bypassing agent should be considered in young children after the first haemarthrosis to reduce the risk of arthropathy (Grade 2C).
- If prophylaxis is required in patients awaiting ITI, rFVIIa should be used (Grade 2C).
- Prophylaxis with bypassing agents in patients on ITI should undergo a trial reduction when FVIII recovery is measurable and stopped when the Bethesda titre is negative, assuming significant break-through bleeds do not result (Grade 2C).
- Prophylaxis may be considered in older patients with recurrent bleeds or progressive arthropathy (Grade 2C).
- The choice of product for prophylaxis should be considered on an individual basis, taking into account previous response to treatment, logistics of administration and cost (Grade 2C).
- If the initial regimen is unsuccessful, increasing the frequency of infusion is more likely to be effective than increasing the dose (Grade 2C).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Aufgrund mangelnder Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die folgenden Quellen ergänzend dargestellt.	
<p>Matino D et al., 2015 [14].</p> <p>Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors (Cochrane Review)</p>	<p><i>Anmerkung FB Med: Anwendungsgebiet: Behandlung von akuten Blutungen</i></p> <p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the clinical effectiveness of recombinant factor VIIa concentrate compared to plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Children and adults with haemophilia, of all degrees of severity diagnosed by decreased blood levels of functional procoagulant FVIII or FIX and with FVIII or FIX inhibitors of any titre.</p> <p><u>Intervention:</u> Recombinant FVIIa concentrate (rFVIIa)</p> <p><u>Komparator:</u> human plasma-derived concentrates (high-dose human or recombinant FVIII or FIX concentrate; PCCs; aPCC)</p> <p><u>Endpunkt:</u> Primary outcomes 1. Early cessation of bleeding measured by i) changes on any subjective or objective pain and mobility scale or ii) by the volume of haematoma assessed radiologically at any point in the first 48 hours Secondary outcomes 1. Number of participants requiring additional or alternative treatment 2. Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions) 3. Correction of abnormal haemostatic laboratory test results</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> most recent search 23 September 2015</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 2 Studien; davon nur eine, welche sich ausschließlich mit Hämophilie A (66 Patienten) beschäftigt; die zweite Studie enthielt Patienten mit Hämophilie A und B ohne Subgruppenanalysen und wird daher nicht dargestellt</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u></p>

Cochrane Risk of Bias Tool

3. Ergebnisdarstellung

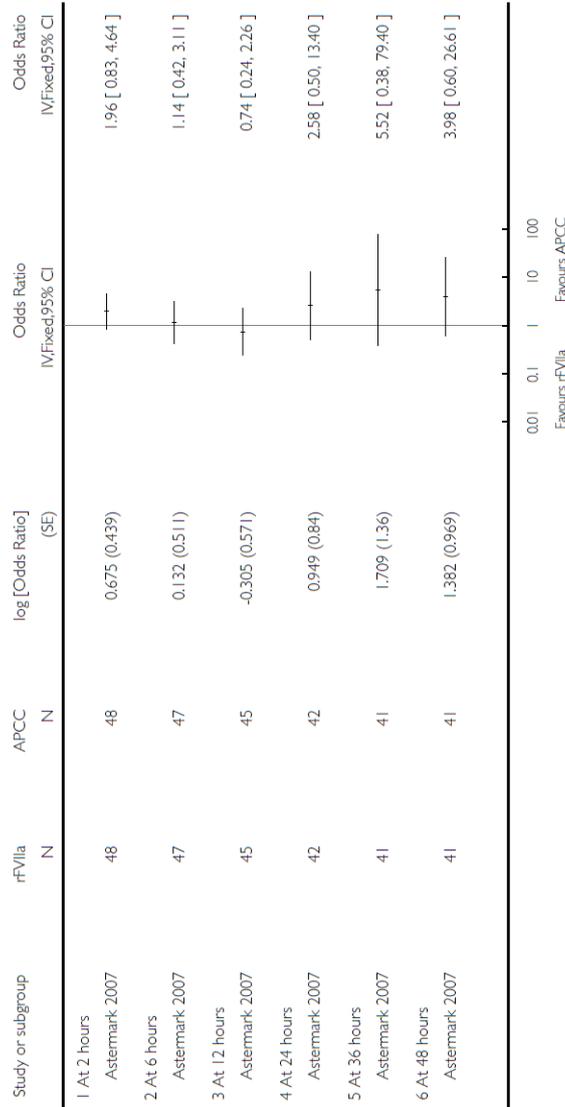
Hinweis: Ergebnisse nur von einer Studie (Patienten mit schwerer Hämophile A)

Analysis 1.1. Comparison 1 aPCC 75 - 100 IU/kg vs rFVIIa 90 - 120 mcg/kg x 2 doses, Outcome 1 Treatment efficacy judgement.

Review: Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors

Comparison: 1 aPCC 75 - 100 IU/kg vs rFVIIa 90 - 120 mcg/kg x 2 doses

Outcome: 1 Treatment efficacy judgement



Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) study. *Blood* 2007;**109**(2):546–51.
Carlson KS, Astermark J, Donfield SM, Berntorp E. Health-Economic analysis of alternative bypassing agent in haemophilia complicated by an inhibitor - the FEIBA NovoSeven comparative study (FENOC). *Blood* 2006;**108**: 457.

Critical appraisal: high risk of bias, because open-label trial and per protocol analysis

4. Anmerkungen der Autoren

Both the treatments were shown to be effective and safe and can be used to treat bleeding in people with haemophilia with inhibitors, but were not able to prove superiority of one treatment over the other.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	haemophilia* or hemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	factor deficien* 8:ti,ab,kw
4	factor deficien* VIII:ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract]
4	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract]
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	#5 AND #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND Publication date from 2012/05/01 to 2017/05/16

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract]
4	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
7	(#6) AND Publication date from 2012/05/01 to 2017/05/16

Literatur:

1. **Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD.** The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. Indian J Hematol Blood Transfus 2014;30(1):1-11.
2. **Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al.** Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol 2013;160(2):153-170.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 SGBV – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 SGBV – Lonoctocog alfa, vom 20. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 2.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3010/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 SGBV – Turoctocog alfa vom 03. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Simoctocog alfa vom 07.05.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ambulanten Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006 in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4655) vom 30. Dezember 2011 in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-43-45_rot.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Efmoroctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-54 [online]. 30.03.2016. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Lonoctocog alfa (Hämophilie A) - Bewertung gemäß § 35a SGB V;
 Dossierbewertung; Auftrag A17-03 [online]. 25.04.2017. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 506). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-03_Lonoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Simoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. 28.05.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.

12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Turoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

13. **Lopez-Fernandez MF, Altisent Roca C, Alvarez-Roman MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jimenez-Yuste V, et al.** Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2016;115(5):872-895.

14. **Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A.** Recombinant factor VIIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(12). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004449.pub4/abstract>.

15. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.