



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Emicizumab

Vom 5. September 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	22
4. Verfahrensablauf	22
5. Beschluss	24
6. Anhang.....	32
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	32
B. Bewertungsverfahren	38
1. Bewertungsgrundlagen.....	38
2. Bewertungsentscheidung	38
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
2.2 Nutzenbewertung	38
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	38
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38
2.2.4 Therapiekosten.....	38
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	39
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	44
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	45
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG.....	47
5.2 Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH.....	69

5.3	Stellungnahme Shire Deutschland GmbH	77
5.4	Stellungnahme Bayer Vital GmbH	86
5.5	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	90
5.6	Stellungnahme CSL Behring GmbH	100
5.7	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	104
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	109
5.9	Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH	134
	Literaturverzeichnis	141
5.10	Stellungnahme DGHO, GTH	142
5.11	Stellungnahme Grifols Deutschland GmbH	157
5.12	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	166
D.	Anlagen	174
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	174
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	198

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

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

Am 13. März 2019 hat Emicizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet als Routineprophylaxe bei schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. März 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Emicizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2019 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 (IQWiG Nr. A19-26) sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 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 schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

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

- Rekombinante Faktor VIII-Präparate beinhalten das gentechnisch hergestellte humane Faktor VIII-Glykoprotein. Die Faktor VIII-Glykoproteine unterscheiden sich unter anderem durch die Länge ihrer Seitenketten.
 - Octocog alfa beinhaltet das natürliche menschliche Faktor VIII-Glykoprotein mit der vollständigen Aminosäuresequenz¹. Bei Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol sowie Turoctocog alfa pegol handelt es sich jeweils um einen pegylierten, rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII Octocog alfa. Moroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Turoctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette.
 - Simoctocog alfa setzt sich aus den aktiven Domänen (Domäne A und C) des humanen Faktors VIII zusammen, die Domänen A2 und A3 sind durch eine Linker-Sequenz miteinander verknüpft¹.
 - Efmoroctocog alfa besitzt gegenüber dem natürlichen Faktor VIII-Glykoprotein eine verkürzte Seitenkette, kovalent gebunden an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1.
 - Lonoctocog alfa ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor VIII erlaubt.

Alle Präparate sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen. Die pegylierten Faktor-VIII-Präparate Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol sowie Turoctocog alfa pegol sind für Patienten mit Hämophilie A erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.

- Humane Plasma Faktor VIII-Präparate¹ enthalten das aus Kryopräzipitaten gewonnene humanidentische Faktor VIII-Glykoprotein: Sie werden aus großen menschlichen Plasmapools gewonnen und sind zur Behandlung und zur Prophylaxe bei Hämophilie A zugelassen.
- Eine mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit Faktor VIII-Inhibitor zugelassen.
- Ein rekombinantes Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat (Wirkstoff: Eptacog alfa) ist zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen u.a. bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII zugelassen. Zur dauerhaften Behandlung der substitutionspflichtigen mittelschweren bis schweren Hämophilie A ist es nicht zugelassen.
- Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, welcher die aktivierten Faktoren IX und Faktor X verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten Faktor VIII zu ersetzen. Emicizumab ist einerseits für die Routineprophylaxe von Patienten mit Hämophilie A und vorhandenen Faktor VIII-Hemmkörpern und andererseits für die

¹ Unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar.

Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A ohne vorhandene Faktor VIII-Inhibitoren zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ist die Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)) zu berücksichtigen.

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

- Turoctocog alfa (Beschluss vom 3. Juli 2014)
- Simoctocog alfa (Beschluss vom 7. Mai 2015)
- Efmoroctocog alfa (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Lonoctocog alfa (Beschluss vom 20. Juli 2017)
- Emicizumab (Beschluss vom 20. September 2018)
- Rurioctocog alfa pegol (Beschluss vom 1. November 2018)
- Damoctocog alfa pegol (Beschluss vom 20. Juni 2019)

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z.B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z.B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.

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

Turoctocog alfa pegol ist zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Routineprophylaxe und Behandlung von Blutungen für Patienten mit Hämophilie A erst eine kurze Zeit auf dem deutschen Markt verfügbar, so dass der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht beurteilbar ist und der Wirkstoff somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

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

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

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.

Adjustierter, indirekter Vergleich

Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkompator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.

Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.

Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der

Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.

Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.

Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.

Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.

Vorher-Nachher-Vergleich

Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.

Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Fazit

Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.1.1 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Hemlibra® mit dem Wirkstoff Emicizumab in einem neuen Anwendungsgebiet: „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper bei allen Altersgruppen“.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Nutzenbewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab (Studie HAVEN 3) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (Studie SPINART) über einen Brückenkomparator. Dieser zeigt weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann.

Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist aufgrund methodischer Limitationen ebenfalls nicht geeignet die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

In der Gesamtschau ist für Emicizumab zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher nicht belegt.

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. Die Patientenzahlen erscheinen jedoch auch vor dem Hintergrund

vorangegangenen Beschlüsse² zur Hämophilie A (ohne Alters- und Schweregradeinschränkung) in ihrer Größenordnung plausibel.

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: 15. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2019).

Behandlungsdauer bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Prophylaxe):

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ³	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emicizumab ⁴	kontinuierlich, jede Woche/ alle 2 Wochen/ alle 4 Wochen	13 - 52	1	13 - 52
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII				
Rurioctocog alfa pegol ⁵	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104	1	104

² Beschluss vom 20.06.2017 zu Lonoctocog alfa, Beschluss vom 16.06.2016 zu Efmoroctocog alfa, Beschluss vom 07.05.2015 zu Simoctocog alfa sowie Beschluss vom 03.07.2014 zu Turoctocog alfa.

³ Bei jüngeren Patienten können patientenindividuell kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

⁴ Die Kosten stellen die kontinuierliche Gabe in der Erhaltungsphase dar. Die Fachinformation zu Emicizumab sieht verschiedene Therapieschemata vor: jede Woche 1,5 mg pro kg Körpergewicht oder alle 2 Wochen 3 mg pro kg Körpergewicht oder alle 4 Wochen 6 mg pro kg Körpergewicht. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde unter Berücksichtigung von Verwürfen eine Spanne aus der Anwendung alle 4 Wochen bis zur Anwendung jede Woche gebildet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ³	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Efmoroctocog alfa	kontinuierlich alle 3 bis 5 Tage	73 - 122	1	73 - 122
Lonooctocog alfa	kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich	104 - 156	1	104 - 156
Moroctocog alfa	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Octocog alfa ⁶	<u>≥ 12 Jahre:</u> kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich;	104 – 156	1	104 - 156
	<u>< 12 Jahre:</u> kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich oder jeden 2. Tag	104 – 183	1	104 – 183
Simooctocog alfa ⁷	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183
Turoctocog alfa ⁸	kontinuierlich, alle 2 Tage, alle 3 Tage, 3 x wöchentlich oder 2 x wöchentlich	104 - 183	1	104 - 183
Damooctocog alfa pegol ⁹	kontinuierlich, 2 x wöchentlich oder alle 5 Tage oder alle 7 Tage	52 - 104	1	52 - 104
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				

⁵ Rurioctocog alfa pegol ist erst ab 12 Jahren zugelassen.

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

⁷ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Nuwiq®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁸ Die Fachinformation zu Turoctocog alfa sieht verschiedene Therapieschemata vor: Entweder 20 – 40 I.E. pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 20 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche oder 40 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 3 Tage oder 2-mal pro Woche. Für Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren wird eine Dosierung von 25 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht alle zwei Tage oder 25 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche empfohlen. Bei der Verbrauchsbestimmung wurde das Dosierungsschema mit der größten Verbrauchsspanne (20 bis 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche für Patienten ab 12 Jahren und 25 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht 3-mal pro Woche für Patienten unter 12 Jahren) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

⁹ Die Fachinformation zu Damooctocog alfa pegol sieht verschiedene Therapieschemata vor: Entweder 45 – 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 5 Tage, 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 7 Tage oder 30 – 40 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich. Bei der Verbrauchsbestimmung wurden die Dosierungsschemata mit der größten Verbrauchsspanne (60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 7 Tage bis 60 I.E. pro kg Körpergewicht alle 5 Tage) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne. Damooctocog alfa pegol ist erst ab 12 Jahren zugelassen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ³	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Human plasmatische Präparate ¹⁰	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	122 - 183	1	122 - 183

Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Emicizumab sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (unter 1 bis unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 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 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen¹¹. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: von 12 bis unter 18 Jahren beträgt dieser von 61,8 kg, von 6 bis unter 12 Jahren 32,7 kg und von unter 1 Jahr bis unter 6 Jahren 15,1 kg.

Damoctocog alfa pegol und Rurioctocog alfa pegol sind erst ab 12 Jahren zugelassen.

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

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

Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- VIII.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab	1,5 mg –	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	13 - 52	<u>Erwachsene</u>

¹⁰ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Fanhdi®. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

¹¹ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

¹² Der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf die wirtschaftlichste Stückelung der benötigten I.E. pro Injektion bezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
	6 mg	510 mg	3 x 150 mg 1 x 60 mg bis		39 x 150 mg 13 x 60 mg bis
		127,5 mg	1 x 105 mg 1 x 30 mg		52 x 105 mg 52 x 30 mg
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		370,8 mg	3 x 105 mg 1 x 60 mg bis		39 x 105 mg 13 x 60 mg bis
		92,7 mg	1 x 105 mg		52 x 105 mg
		<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>		<u>6 - < 12 Jahre</u>
		196,2 mg	2 x 105 mg bis		26 x 105 mg bis
		49,05 mg	1 x 60 mg		52 x 60 mg
		<u>< 6 Jahre</u>	<u>< 6 Jahre</u>		<u>< 6 Jahre</u>
		90,6 mg	1 x 105 mg bis		13 x 105 mg bis
		22,65 mg	1 x 30 mg		52 x 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII					
Rurioctocog alfa pegol	40 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104	<u>Erwachsene</u>
		3.400 – 4.250	1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 500 bis 2 x 2.000 1 x 250		104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 500 bis 208 x 2.000 104 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		2.472 – 3.090	1 x 2.000 1 x 500 bis 1 x 2.000 1 x 1.000 1 x 250		104 x 2.000 104 x 500 bis 104 x 2.000 104 x 1.000 104 x 250
Efmoctocog alfa	25 - 65 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	73 - 122	<u>Erwachsene</u>
		2.125 – 5.525	1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000		73 x 2.000 73 x 250 bis 122 x 3.000

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
			1 x 2.000 1 x 500 1 x 250		122 x 2.000 122 x 500 122 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.545 – 4.017	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1 x 250		73 x 1.000 73 x 500 73 x 250 bis 244 x 2.000 122 x 250
		<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>		<u>6 - < 12 Jahre</u>
		817,5 - 2125	1 x 1.000 bis 1 x 2.000 1 x 250		73 x 1.000 bis 122 x 2.000 122 x 250
		<u>< 6 Jahre</u>	<u>< 6 Jahre</u>		<u>< 6 Jahre</u>
		377,5 – 981,5	1 x 500 bis 1 x 1.000		73 x 500 bis 1222 x 1.000
Lonoctocog alfa	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1x 250		104 x 1.500 104 x 250 bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 250
	30 – 50 I.E.	<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>		<u>6 - < 12 Jahre</u>
		981 - 1635	1 x 1.000 1 x bis 1 x 1.500 250	104 x 1.000 bis 156 x 1.500 156 x 250	
		<u>< 6 Jahre</u>	<u>< 6 Jahre</u>		<u>< 6 Jahre</u>
		453 - 755	1 x 500 bis 1 x 1.000	104 x 500 bis 156 x 1.000	
Moroctocog alfa	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 -	<u>Erwachsene</u>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500	183	122 x 1.000 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 2.000 183 x 500
		<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>		<u>6 - < 12 Jahre</u>
		654 – 1.308	1 x 500 1x 250 bis 1x 1.000 1x 500		122 x 500 122 x 250 bis 183 x 1.000 183 x 500
		<u>< 6 Jahre</u>	<u>< 6 Jahre</u>		<u>< 6 Jahre</u>
		302 - 604	1 x 500 bis 1x 500 1x 250		122 x 500 bis 183 x 500 183 x 250
Octocog alfa ⁶	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	104 - 156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 500 104 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.000 1 x 500		104 x 1.000 104 x 250 bis 156 x 2.000 156 x 500
	20 - 50 I.E.	<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>	104 - 183	<u>6 - < 12 Jahre</u>
		654 – 1635	1 x 500 1x 250 bis		104 x 500 104 x 250 bis

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
			1x 1.000 1x 500 1 x 250		183 x 1.000 183 x 500 183 x 250
		< 6 Jahre	< 6 Jahre		< 6 Jahre
		302 - 755	1 x 500 bis 1x 1.000		122 x 500 bis 183 x 1.000

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Simoctocog alfa ⁷	20 - 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500		122 x 1.000 122 x 500 122 x 250 bis 183 x 3.000 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 2.500		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 2.500
		<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>		<u>6 - < 12 Jahre</u>
		654 – 1.308	1 x 500 1x 250 bis 1x 1.000 1x 500		122 x 500 122 x 250 bis 183 x 1.000 183 x 500
		<u>< 6 Jahre</u>	<u>< 6 Jahre</u>		<u>< 6 Jahre</u>
		302 - 604	1 x 500 bis 1x 500 1x 250		122 x 500 bis 156 x 500 156 x 250
Turoctocog alfa ⁸	20 – 50 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	156	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 4.250	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 2.000 1x 250		156 x 1.500 156 x 250 bis 312 x 2.000 156 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 3.090	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 250		156 x 1.000 156 x 250 bis 156 x 3.000 156 x 250
	25 – 60 I.E.	<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>		<u>6 - < 12 Jahre</u>
	817,5 – 1.962	1 x 500	156 x 1.000		

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
			1 x bis 1 x 2.000		bis 156 x 2.000
		<u>< 6 Jahre</u>	<u>< 6 Jahre</u>		<u>< 6 Jahre</u>
		377,5 - 906	1 x 500 bis 1 x 1.000		156 x 500 bis 156 x 1.000
Damoctocog alfa pegol ⁹	60 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	52 - 73	<u>Erwachsene</u>
		5.100	1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 2.000 1 x 250		52 x 3.000 52 x 2.000 52 x 250 bis 73 x 3.000 73 x 2.000 73 x 250
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		3.708	1 x 3.000 1 x 500 1 x 250 bis 1 x 3.000 1 x 500 1 x 250		52 x 3.000 52 x 500 52 x 250 bis 73 x 3.000 73 x 500 73 x 250

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (I.E. pro kg KG)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag (I.E.) ¹⁸	Verbrauch nach Wirkstärke (I.E.) pro Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke (DFL bzw. FER) ¹²
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII					
Humane plasmatische Präparate ¹⁰	20 – 40 I.E.	<u>Erwachsene</u>	<u>Erwachsene</u>	122 - 183	<u>Erwachsene</u>
		1.700 – 3.400	1 x 1.500 1 x 250 bis 2 x 1.500 1 x 500		122 x 1.500 122 x 250 bis 366 x 1.500 183 x 500
		<u>12 - <18 Jahre</u>	<u>12 - <18 Jahre</u>		<u>12 - <18 Jahre</u>
		1.236 – 2.472	1 x 1.000 1 x 250 bis 1 x 1.500 1 x 1.000		122 x 1.000 122 x 250 bis 183 x 1.500 183 x 1.000
		<u>6 - < 12 Jahre</u>	<u>6 - < 12 Jahre</u>		<u>6 - < 12 Jahre</u>
		654 – 1.308	1 x 500 1x 250 bis 1x 1.000 1x 500		122 x 500 122 x 250 bis 183 x 1.000 183 x 500
		<u>< 6 Jahre</u>	<u>< 6 Jahre</u>		<u>< 6 Jahre</u>
		302 - 604	1 x 500 bis 1x 500 1x 250		122 x 500 bis 183 x 500 183 x 250
DFL = Durchstechflasche, FER = Fertigspritze					

Kosten:

Der Vertrieb von Faktor VIII-Präparaten 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 Faktor VIII-Präparate 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	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Emicizumab	30mg/1ml	3.007,03 €	1,77 €	168,46 €	2.836,80 €
	60mg/0,4ml	5.956,77 €	1,77 €	336,92 €	5.618,08 €
	105mg/0,7ml	10.381,35 €	1,77 €	589,61 €	9.789,97 €
	150mg/1ml	14.805,93 €	1,77 €	842,30 €	13.961,86 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Efmoroctocog alfa	250 I.E.	280,25 €
	500 I.E.	560,49 €
	1.000 I.E.	1.120,98 €
	1.500 I.E.	1.681,47 €
	2.000 I.E.	2.241,96 €
	3.000 I.E.	3.362,94 €
Damoctocog alfa pegol	250 I.E.	443,28 €
	500 I.E.	886,55 €
	1.000 I.E.	1.773,10 €
	2.000 I.E.	3.546,20 €
	3.000 I.E.	5.319,30 €
Lonoctocog alfa	250 I.E.	276,08 €
	500 I.E.	552,16 €
	1.000 I.E.	1.104,32 €
	1.500 I.E.	1.656,48 €
	2.000 I.E.	2.208,64 €
	3.000 I.E.	3.312,96 €
Morooctocog alfa	250 I.E.	288,58 €
	500 I.E.	577,15 €
	1.000 I.E.	1.154,30 €
	2.000 I.E.	2.308,60 €
	3.000 I.E.	3.462,90 €
Octocog alfa	250 I.E.	326,54 €
	500 I.E.	653,07 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis zzgl. Mehrwertsteuer)
	1.000 I.E.	1.306,14 €
	2.000 I.E.	2.612,29 €
	3.000 I.E.	3.918,43 €
Rurioctocog alfa pegol	250 I.E.	268,35 €
	500 I.E.	536,69 €
	1.000 I.E.	1.073,38 €
	2.000 I.E.	2.146,76 €
Simoctocog alfa	250 I.E.	260,31 €
	500 I.E.	520,63 €
	1.000 I.E.	1.041,25 €
	2.000 I.E.	2.082,50 €
	2.500 I.E.	2.603,13 €
	3.000 I.E.	3.123,75 €
	4.000 I.E.	4.165,00 €
Turoctocog alfa	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €
	2.000 I.E.	1.975,40 €
	3.000 I.E.	2.963,10 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
Human plasmatische Präparate	250 I.E.	246,93 €
	500 I.E.	493,85 €
	1.000 I.E.	987,70 €
	1.500 I.E.	1.481,55 €

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019

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. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. März 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 15. Juni 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emicizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2019 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 13. Juni 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juli 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	30. Juli 2019 13. August 2019 20. August 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. September 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

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

Vom 5. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 16.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

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

Emicizumab

Beschluss vom: 5. September 2019
In Kraft getreten am: 5. September 2019
BAnz AT 24.10.2019 B5

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

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

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

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

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

ABR: annualisierte Blutungsrate; FVIII: Faktor VIII; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung

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

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

ca. 2.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemlibra® (Wirkstoff: Emicizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 24. Oktober 2019
BAnz AT 24.10.2019 B5

Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 5. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 16.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Emicizumab gemäß dem Beschluss vom 20. September 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Emicizumab

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt.

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



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

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

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



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routinophylaxe mit Elicizumab (HAVEN 3) bzw. Routinophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (SPINART)		Bedarfsbehandlung		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	ABR-Verhältnis [95 %-KI] p-Wert
Morbidität					
Gelenkblutungen – Jährliche Blutungsrate (ABR)					
<i>Gelenkblutungen (1,5 mg Elicizumab^c)</i>					
HAVEN 3	36	1,1 [0,59; 1,89]	18	26,5 [14,67; 47,79]	0,04 [0,02; 0,09]; < 0,001
SPINART	42	1,9 (4,7)	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03; 0,14]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routinophylaxe mit Elicizumab vs. Routinophylaxe mit FVIII					0,61 [0,21; 1,81]; 0,377
<i>Gelenkblutungen (3 mg Elicizumab^e)</i>					
HAVEN 3	35	0,9 [0,44; 1,67]	18	26,5 [14,67; 47,79]	0,03 [0,02; 0,07]; < 0,001
SPINART	42	1,9 (4,7)]	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03; 0,14]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routinophylaxe mit Elicizumab vs. Routinophylaxe mit FVIII					0,46 [0,15; 1,38]; 0,166
<i>Gelenkblutungen (1,5 und 3 mg Elicizumab^f)</i>					
HAVEN 3	71	1,0 (1,9)	18	26,5 [14,67; 47,79]	0,04 [0,02; 0,08]
SPINART	42	1,9 (4,7)	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03; 0,14]
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d : Routinophylaxe mit Elicizumab vs. Routinophylaxe mit FVIII					0,58 [0,19; 1,73]; 0,330
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					
Nebenwirkungen					
keine verwertbaren Daten					
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Die ABR basiert auf Blutungsereignissen beobachtet über sechs Monate in der Studie HAVEN 3 und über zwölf Monate in der Studie SPINART.</p> <p>c: ABR für den Elicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 1,5 mg Elicizumab 1-mal pro Woche behandelt wurden.</p> <p>d: indirekter Vergleich nach Bucher [12]; eigene Berechnung</p> <p>e: ABR für den Elicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 3 mg Elicizumab alle zwei Wochen behandelt wurden.</p> <p>f: ABR für den Elicizumab-Arm basiert auf den gepoolten Daten von Patienten, die mit 1,5 mg Elicizumab ein mal pro Woche und Patienten, die mit 3 mg alle zwei Wochen behandelt wurden.</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; FVIII: Faktor VIII; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>					



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

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

ca. 2 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Hemlibra® (Wirkstoff: Emicizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.pdf

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Emicizumab ²	Erwachsene	617 547,58 € – 656 592,04 €
	12 bis < 18 Jahre	454 843,87 € – 509 078,44 €
	6 bis < 12 Jahre	254 539,22 € – 292 140,16 €
	< 6 Jahre	127 269,61 € – 147 513,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII		
Damoctocog alfa pegol	Erwachsene	484 056,30 € – 679 540,58 €
	12 bis < 18 Jahre	345 754,50 € – 485 386,13 €
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	390.710,32 € – 474 433,96 €
	12 bis < 18 Jahre	279 078,80 € – 362 802,44 €
Efmoroctocog alfa	Erwachsene	184 120,97 € – 786 367,47 €
	12 bis < 18 Jahre	143 205,20 € – 581 228,13 €
	6 bis < 12 Jahre	81 831,54 € – 307 709,01 €
	< 6 Jahre	40 915,77 € – 136 759,56 €
Lonoctocog alfa	Erwachsene	200 986,24 € – 732 164,16 €
	12 bis < 18 Jahre	143 561,60 € – 559 890,24 €
	6 bis < 12 Jahre	114 849,28 € – 301 479,36 €
	< 6 Jahre	57 424,64 € – 172 273,92 €
Morococog alfa	Erwachsene	246 443,05 € – 739 329,15 €
	12 bis < 18 Jahre	176 030,75 € – 528 092,25 €
	6 bis < 12 Jahre	105 618,45 € – 316 855,35 €
	< 6 Jahre	70 412,30 € – 158 427,68 €
Octocog alfa ³	Erwachsene	237 718,21 € – 713 154,62 €
	12 bis < 18 Jahre	169 798,72 € – 509 396,16 €
	6 bis < 12 Jahre	101 879,23 € – 418 292,62 €
	< 6 Jahre	67 919,49 € – 239 024,35 €

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

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



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	
Simoctocog alfa ⁴	Erwachsene	222 306,88 € – 666 920,63 €
	12 bis < 18 Jahre	158 790,63 € – 476 371,88 €
	6 bis < 12 Jahre	95 274,38 € – 285 823,13 €
	< 6 Jahre	63 516,25 € – 142 911,56 €
Turoctocog alfa	Erwachsene	269 642,10 € – 654 845,10 €
	12 bis < 18 Jahre	192 601,50 € – 500 763,90 €
	6 bis < 12 Jahre	154 081,20 € – 308 162,40 €
	< 6 Jahre	77 040,60 € – 154 081,20 €
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII		
Human plasmatische Präparate ⁵	Erwachsene	210 873,95 € – 632 621,85 €
	12 bis < 18 Jahre	150 624,25 € – 451 872,75 €
	6 bis < 12 Jahre	90 374,55 € – 271 123,65 €
	< 6 Jahre	60 249,70 € – 135 561,83 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

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

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. März 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Emicizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper)

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:** 15.03.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.06.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.07.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-03-15-D-426)

Modul 1

(PDF 236,0 kB)

Modul 2

(PDF 245,7 kB)

Modul 3

(PDF 720,8 kB)

Modul 4

(PDF 7,0 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 904,3 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Emicizumab (Hemlibra®)

„Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit: [...]“

- schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor- VIII-Hemmkörper.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/>

17.06.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Emicizumab als Routine-Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor- VIII-Hemmkörper ist:

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

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

Stand der Information: März 2016

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 17.06.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 495,0 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.07.2019
 - Mündliche Anhörung: 23.07.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,5 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.07.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Emicizumab - 2019-03-15-D-426*). 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 23.07.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/>

17.06.2019 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23.07.2019 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	08.07.2019
Novonordisk Pharma GmbH	02.07.2019
Shire Deutschland GmbH	02.07.2019
Bayer Vital GmbH	03.07.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	08.07.2019
CSL Behring GmbH	08.07.2019
Pfizer Pharma GmbH	08.07.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	08.07.2019
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	08.07.2019
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	08.07.2019
Grifols Deutschland GmbH	08.07.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.07.2019

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
Flacke, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schlagmüller, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novonordisk Pharma GmbH						
Fußler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kiencke, Hr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Shire Deutschland GmbH						
Brückmann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Keßel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Kellermann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Caruso, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Scheumann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Volz, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
CSL Behring GmbH						
Zacharias, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krug, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH						
Moran, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Genet, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Rascher, Hr. Prof. Dr. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Hohmann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Van den Boom, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Klamroth, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Grifols Deutschland GmbH						
Mager, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	08. Juli 2019
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i> Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Dossier für die frühe Nutzenbewertung von Emicizumab in der Indikation schwere Hämophilie A ohne Faktor VIII (FVIII)-Hemmkörper zeigt eindrücklich die Vorteile von Emicizumab im Vergleich zu dem bisherigen Therapiestandard. Emicizumab ersetzt als bispezifischer Antikörper die Wirkung von FVIII und unterscheidet sich vom bisherigen Standard einer FVIII-Prophylaxe insbesondere aufgrund folgender Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beträchtlich verbesserte Blutungskontrolle durch konstanten Wirkspiegel im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten FVIII-Prophylaxe (signifikante Reduktion behandlungsbedürftiger Blutungen um 53 %) bei gleicher Verträglichkeit • Kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII und damit die Vermeidung einer der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Therapiestandards • Bedeutsame Reduktion der Therapiebelastung durch subkutane Applikation vs. intravenöser Applikation und Verlängerung des Applikationsintervalls von mehrmals wöchentlich auf bis zu einmal pro Monat 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die Roche Pharma AG leitet für Emicizumab einen Zusatznutzen aus einem prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleich ab. Dieser ist speziell in Indikationen wie der Hämophilie A dafür geeignet, da es sich um eine chronische, nicht-progrediente Erkrankung handelt. Somit sind Patienten in beiden Phasen des intraindividuellen Vergleiches miteinander vergleichbar. Die Patientenpopulation, an der der</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>intraindividuelle Vergleich durchgeführt wurde, erfüllt alle Kriterien, um mit kontrollierten, interventionellen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar zu sein (Patientencharakteristika, Dosierung, Applikationsintervall und Dauer der Beobachtung). Alle Patienten waren mit einer individuell optimierten Dosis und Frequenz der FVIII-Prophylaxe therapiert, die mindestens den Vorgaben der Fachinformation des jeweiligen Produktes entsprach. Nach Umstellung auf eine Routineprophylaxe mit Emicizumab konnte die Rate behandlungsbedürftiger Blutungen bei gleicher Verträglichkeit dennoch mehr als halbiert werden.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>[...]</p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
<p>In dem vom IQWiG in seiner Dossierbewertung durchgeführten indirekten Vergleich zeigt sich ein numerischer Vorteil von Emicizumab gegenüber einer FVIII-Prophylaxe (Risikoreduktion von 39 bis 54 %). Die Roche Pharma AG stimmt dem IQWiG zu, dass dieser indirekte Vergleich allein nicht geeignet ist, einen Zusatznutzen in der Gesamtschau abzuwägen. Für die Bewertung ist der intraindividuelle Vergleich die beste Evidenz, um unverzerrt einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorliegende Stellungnahme adressiert wesentliche Punkte aus der Dossierbewertung des IQWiG zu Emicizumab, die aus Sicht der Roche Pharma AG durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in seiner finalen Entscheidung gewürdigt werden sollten. Thematisiert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intraindividueller Vergleich ("Vorher-nachher-Vergleich") 2. Indirekter Vergleich 	
S. 14-17	<p>1. Intraindividueller Vergleich</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte darauf hinweisen, dass alle Kritikpunkte des IQWiG und des G-BA zum intraindividuellen Vergleich aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Emicizumab bei Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern (2018-04-01-D-348) im aktuellen Nutzendossier adressiert und berücksichtigt worden sind (siehe Tabelle 1 im Appendix).</p> <p>Das IQWiG gibt in seiner Dossierbewertung an, dass der intraindividuelle Vergleich (Teilpopulation-22 in NIS BH29768 und HAVEN 3), insbesondere aus folgenden Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet sei:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Patientenselektion orientiert sich an der unteren Grenze der zugelassenen Dosierungsspannen von FVIII-Präparaten b) Ungleiche Bedingungen in den beiden Studien (kontrolliert vs. unkontrolliert) 	<p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16/17	<p>c) Keine ausreichend großen Effekte bei angenommenen ungleichen Studienbedingungen</p> <p>Grundsätzlich handelt es sich bei der NIS BH29768 („Vorher-Phase“) um eine prospektive, für diesen Vergleich geplante, behördlich angezeigte klinische Studie.</p> <p>zu a):</p> <p>Das IQWiG beschreibt in seiner Bewertung, dass bei der von der Roche Pharma AG identifizierten Teilpopulation-22 aus der NIS (BH29768) für den intraindividuellen Vergleich nicht „...hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe ausgegangen werden“ kann, da sich die Kriterien zur Patientenselektion an der Untergrenze der zugelassenen Dosierungsspannen der verabreichten FVIII-Präparate orientieren würden. Somit sei ein Vergleich mit kontrollierten, interventionellen Studien nicht ableitbar.</p> <p>Folgende zusätzlichen Informationen zur Behandlung der Teilpopulation-22 in der NIS (BH29768), anhand derer der Zusatznutzen im Dossier abgeleitet wurde, sind aus Sicht der Roche Pharma AG zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Selektion der Patienten erfolgte auf Basis der Zulassung hinsichtlich der Mindestanforderungen für Wochendosis und Applikationsintervalle (in ≥ 80 % der beobachteten Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ◦ kurzwirksame FVIII-Präparate: 47 I.E./kg/Woche, 	<p>Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p>keine Therapiepause > 3 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ langwirksame FVIII-Präparate: 35 I.E./kg/Woche, keine Therapiepause > 5 Tage • Die Untergrenze der Dosierung ist gemäß Zulassung bindend und stellt den Ausschluss einer Untertherapie sicher. Die tatsächlich verabreichten Wochendosen in der Teilpopulation-22 der NIS (BH28768) lagen deutlich höher (57 bis 252 I.E./kg/Woche für kurzwirksame FVIII-Präparate und 72 bis 103 I.E./kg/Woche für langwirksame Präparate; siehe Tabelle 2 im Appendix) und belegen eine individuell optimierte Therapie. • Die in der Teilpopulation-22 applizierten Wochendosen sind zudem mit denen in einem kontrolliertem Setting verabreichten vergleichbar (siehe Abbildung 1 im Appendix). <p>Fazit:</p> <p>Die tatsächlich applizierten Wochendosen zeigen, dass die Teilpopulation-22 der NIS (BH29768) individuell optimiert therapiert wurde. Damit lässt sich die verabreichte Routineprophylaxe adäquat spezifizieren. Die Spanne der Wochendosen entspricht denen interventioneller klinischer Studien und dem Versorgungskontext.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu b):</p> <p>Die jährlichen Blutungsraten (ABR) der Teilpopulation-22 in der NIS (BH29768) sind mit denen kontrollierter, interventioneller Studien vergleichbar. Dies ist durch eine Meta-Analyse im Nutzendossier belegt (1).</p> <p>Die Vergleichbarkeit wird in Abbildung 2 und Abbildung 3 (siehe Appendix) anhand der ABR für behandelte Blutungen sowie für Gelenkblutungen demonstriert. Hierbei ordnen sich die ABR der Teilpopulation-22 unabhängig von der Art der Berechnung (Mittelwert, Poisson-Modell oder Negativ-Binomial-Modell), in das Gesamtbild der in interventionellen Studien berichteten ABR ein.</p> <p>Zudem zeigt auch die im Nutzendossier aufgeführte Meta-Analyse, dass sich die Blutungsraten der NIS nicht von jenen der interventionellen Studien unterscheiden, die in sich sehr heterogen sind (Abbildung 4, Abbildung 5 im Appendix).</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Meta-Analyse zeigt keine Unterschiede zwischen der Teilpopulation-22 (NIS BH29768) und interventionellen Studien hinsichtlich der ABR unabhängig von der Art der Berechnung. Damit wird die Vergleichbarkeit von Teilpopulation-22 in der NIS (BH29768) analog einem kontrollierten Setting belegt.</p>	<p>keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17	<p>zu c)</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die Effekte bei Blutungsendpunkten nicht groß genug seien, als dass sie nicht allein durch die unterschiedlichen Studienbedingungen erklärbar wären.</p> <p>Die Erläuterungen in a) und b) zeigen, dass die Teilpopulation-22 keine Unterschiede im Vergleich zu den interventionellen Studien aufweist, die die Ergebnisse der Blutungsendpunkte beeinflussen könnten.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Ergebnisse des intraindividuellen Vergleichs stellen eine adäquate, nicht verzerrte Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens in der Indikation dar. Das Verzerrungspotential des intraindividuellen Vergleichs wird durch die (i) identische Studienpopulation und die (ii) adäquate Auswahl der bezüglich der FVIII-Prophylaxe optimal therapierten Patienten weiterhin als gering eingeschätzt. Aus dem signifikanten Vorteil von Emicizumab gegenüber einer FVIII-Prophylaxe in Bezug auf die Reduktion jeglicher Blutungsrate ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p>	keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 8-14</p> <p>S. 10</p> <p>S. 11</p>	<p>2. Indirekter Vergleich</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung die Studie SPINART identifiziert, und einen adjustierten indirekten Vergleich (ITC) nach Bucher mit der HAVEN 3 durchgeführt.</p> <p>Folgende Aspekte werden dabei von der Roche Pharma AG diskutiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Vergleichbarkeit der Blutungsraten im Brückenkomparator basierend auf Daten des publizierten Corrigendums zur Studie b) Unterschiedliche Studiendauer c) Ergebnisse des ITC <p>zu a): Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten der beiden Brückenkomparatoren wird vom IQWiG aus den Daten des 2014 erschienenen Corrigendums der Publikation Manco-Johnson 2013 zur Studie SPINART hergeleitet (2, 3). Das Corrigendum wurde aufgrund eines Fehlers in einer elektronischen Datei ("an error in an electronic data file") erforderlich (3). Die genaue Art des Fehlers und damit die Auswirkung auf die Analyse bleibt unklar. Dies lässt die Roche Pharma AG prinzipiell an der Aussagekraft der Studie zweifeln.</p> <p>zu b):</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 11-14	<p>Die Roche Pharma AG stimmt dem IQWiG zu, dass “aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer [...] jedoch keine Auswertung unerwünschter Ereignisse und damit keine Abwägung eines Zusatznutzens [...] in der Gesamtschau möglich” ist. Daher ist es notwendig, Vergleiche heranzuziehen, die eine Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau zulassen. Dies ist mit dem im Nutzendossier dargestellten intraindividuellen Vergleich auf Basis von Wirksamkeit und Verträglichkeit möglich.</p> <p>zu c):</p> <p>Das IQWiG berechnet für die Endpunkte behandelte Blutungen und Gelenkblutungen jeweils drei ITC nach Bucher. In allen Vergleichen zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Emicizumab. Dabei wurden die Blutungsraten unter Emicizumab um 39 bis 54 % verringert. Bei der Berechnung der Konfidenzintervallgrenzen in einem ITC nach Bucher addieren sich die berechneten Varianzen der Effektschätzer aus den Einzelstudien (4). Das führt insbesondere bei kleinen Studien, wie in der Hämophilie A, zu einer sehr hohen Varianz und folglich zu einem sehr breiten Konfidenzintervall. Beim vorgelegten intraindividuellen Vergleich hingegen dienen Patienten als ihre eigenen Kontrollen. Damit reduziert sich die Variabilität und die Effekte können genauer bestimmt werden.</p> <p>Fazit:</p>	<p><i>Adjustierter, indirekter Vergleich</i></p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.</p> <p>Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>I. Der vom IQWiG durchgeführte ITC stützt die Ergebnisse und damit den Zusatznutzen von Emicizumab, welcher im Dossier basierend auf einem intraindividuellen Vergleich nachgewiesen wurde. Die Ergebnisse zur Reduktion der Blutungsraten sind dabei vergleichbar (39 – 54 % vs. 53 %). Insgesamt ist der ITC jedoch nicht die beste vorliegende Evidenz, um den Zusatznutzen in der Gesamtschau abzuwägen. Für die Bewertung ist der intraindividuelle Vergleich die beste Evidenz, um unverzerrt einen Zusatznutzen abzuleiten.</p>	<p>eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.</p> <p>Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p> <p>Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.</p>
	<p>Gesamtfazit</p> <p>Der intraindividuelle Vergleich stellt eine geeignete Evidenzbasis für die Ableitung eines Zusatznutzens von Emicizumab dar. Alle Voraussetzungen der Vergleichbarkeit hinsichtlich Patientencharakteristika, Studienbedingungen und optimierter FVIII-Vergleichs-therapie sind gegeben.</p> <p>Emicizumab zeigt</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • eine beträchtlich verbesserte Blutungskontrolle durch konstanten Wirkspiegel im Vergleich zu einer patientenindividuell optimierten FVIII-Prophylaxe (signifikante Reduktion behandlungsbedürftiger Blutungen um 53 %) bei gleicher Verträglichkeit • kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII und damit die Vermeidung einer der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Therapiestandards <p>Emicizumab bietet den Patienten eine bedeutsame Reduktion der Therapiebelastung aufgrund der subkutanen Applikation im Vergleich zur intravenösen Gabe der FVIII-Prophylaxe sowie einer deutlichen Verlängerung des Applikationsintervalls von mehrmals wöchentlich auf bis zu einmal pro Monat.</p> <p>Gesamthaft hat Emicizumab gegenüber dem bisherigen Standard einer FVIII-Prophylaxe einen Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichen Effekten.</p>	<p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.</p> <p>[...]</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Appendix

Tabelle 1: Übersicht der Kritikpunkte und Erläuterungen zum aktuellen Verfahren (Auszug aus Modul 4, Tabelle 4-60)

Kritik G-BA/IQWiG	Erläuterung
Unkontrollierte und daher nicht adäquate Prophylaxe in der Studie BH29768	
<p>1. „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.“</p> <p>2. „Der pU hat nicht gewährleistet, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorliegen. In den HAVEN-Studien wurde diese Behandlung unter kontrollierten Studienbedingungen durchgeführt, die Behandlung in der Studie BH29768 entspricht einer unkontrollierten Beobachtung.“</p> <p>3. „Aus den Studienunterlagen zur Studie BH29768 lässt sich dementsprechend entnehmen, dass ein großer Teil der vom pU betrachteten Teilpopulationen der Studie BH29768 in beiden vorgelegten Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat.“</p>	<p>Zu 1. und 3.: Es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung erhalten haben.</p> <p>Die Selektion der in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossenen Patienten erfolgte anhand einer zulassungskonform verordneten Therapie und deren Umsetzung über den gesamten Dokumentations-zeitraum.</p> <p>Zu 2.: Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten der Teilpopulation-22 und -37 der NIS (BH29768) mit kontrollierten, interventionellen Studien konnte mittels einer systematischen bibliographischen und Studienregisterrecherche gezeigt werden.</p> <p>Zu 3.: Die Applikationsregime der FVIII-Prophylaxe wurden über den BMQ erfasst und kontrolliert. Die BMQ-Compliance-Rate war sowohl für die NIS (BH29768; FVIII-Prophylaxe 93,9 %) als auch für die HAVEN 3 (Emicizumab-Prophylaxe 97, 8 %) hoch.</p>
Keine Angabe der Beobachtungsdauer in der Studie BH29768 sowie nicht erreichte Mindeststudiendauer	
<p>„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.“</p> <p>„Zusätzlich ist für die Patienten, die in der Studie BH29768 beobachtet wurden, das Kriterium der Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht erfüllt.“</p>	<p>Alle Patienten in der NIS (BH29768) wurden mindestens 172 Tage (24,6 Wochen) und bis zu 316 Tage (45,1 Wochen) beobachtet.</p>
Nicht erklärte Dropouts nach Übergang von Studie BH29768 in HAVEN-Studie	
<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.“</p>	<p>Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient in der NIS (BH29768) verstorben (Myokardinfarkt) und ein Patient hat die Studie vorzeitig beendet (Grund: „Andere“).</p> <p>Die übrigen drei Patienten beendeten die NIS (BH29768). Von diesen drei Patienten erhielt nur ein Patient eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung. Dieser Patient hat sich entschieden, nicht an der HAVEN 3 teilzunehmen. Die anderen beiden Patienten wurden nicht in Deutschland und</p>

	daher nach einem anderen Therapiestandard behandelt.
Selektive Darstellung einzelner Endpunkte für formal therapietreue Patientenpopulation	
<p>„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>„Mit der Stellungnahme zu der Dossierbewertung zu Emicizumab hat der pU Ergebnisse zu einer Teilpopulation „formal therapietreuer“ Patienten der beiden Vorher-nachher-Vergleiche vorgelegt, aufgeteilt nach Alter (Patienten ≥ 12 Jahre bzw. Patienten < 12 Jahre), allerdings selektiv nur für 3 Blutungsendpunkte sowie die Patientencharakteristika der Teilpopulationen.“</p>	<p>Alle Endpunkte werden für die formal therapietreue Patientenpopulation (Teilpopulation-22) dargestellt.</p> <p>Als formal therapietreu definiert wurden alle Patienten, die innerhalb ihrer individuellen Gesamtbeobachtungszeit in mindestens 80 % der Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens die Untergrenze der zulassungskonformen Dosierung und • die zulassungskonforme Mindestanzahl an wöchentlichen Applikationen erhielten. <p>Die zulassungskonforme Teilpopulation-37 der NIS ist in Anhang 4-G von Modul 4 dargestellt.</p>

Tabelle 2: Verordnete- und tatsächlich applizierte Wochendosen, NIS BH29768, Teilpopulation-22

Therapie	Zulassung gemäß EMA	Wochendosis-Zulassung (I.E./kg)	Tatsächliche Dosis in NIS BH29768 (I.E./kg/Woche)						
			Mittelwert	SD	Median	Min	Max	Range	Anzahl
FVIII kurzwirksam	20-40 I.E./kg alle 2-3 Tage	47-140	98,9	43,3	91,1	56,6	252,1	195,5	18
Octocog alfa	20-40 I.E./kg alle 2-3 Tage	47-140	109,3	48,4	96,6	63,3	252,1	188,8	12
Antihämophilie Faktor	20-40 I.E./kg alle 2-3 Tage	47-140	77,5	9,2	77,5	71,0	84,0	13,0	2
Moroctocog alfa	20-40 I.E./kg alle 2-3 Tage	47-140	81,7	31,5	71,4	56,6	117,0	60,4	3
Turoctocog alfa	20-40 I.E./kg alle 2-3 Tage	47-140	68,7	-	68,7	68,7	68,7	0,0	1
FVIII langwirksam	25-65 I.E./kg alle 3-5 Tage	35-152	85,2	13,5	82,6	72,2	103,3	31,1	4
Efmoroctocog alfa	25-65 I.E./kg alle 3-5 Tage	35-152	85,2	13,5	82,6	72,2	103,3	31,1	4
Gesamt									22

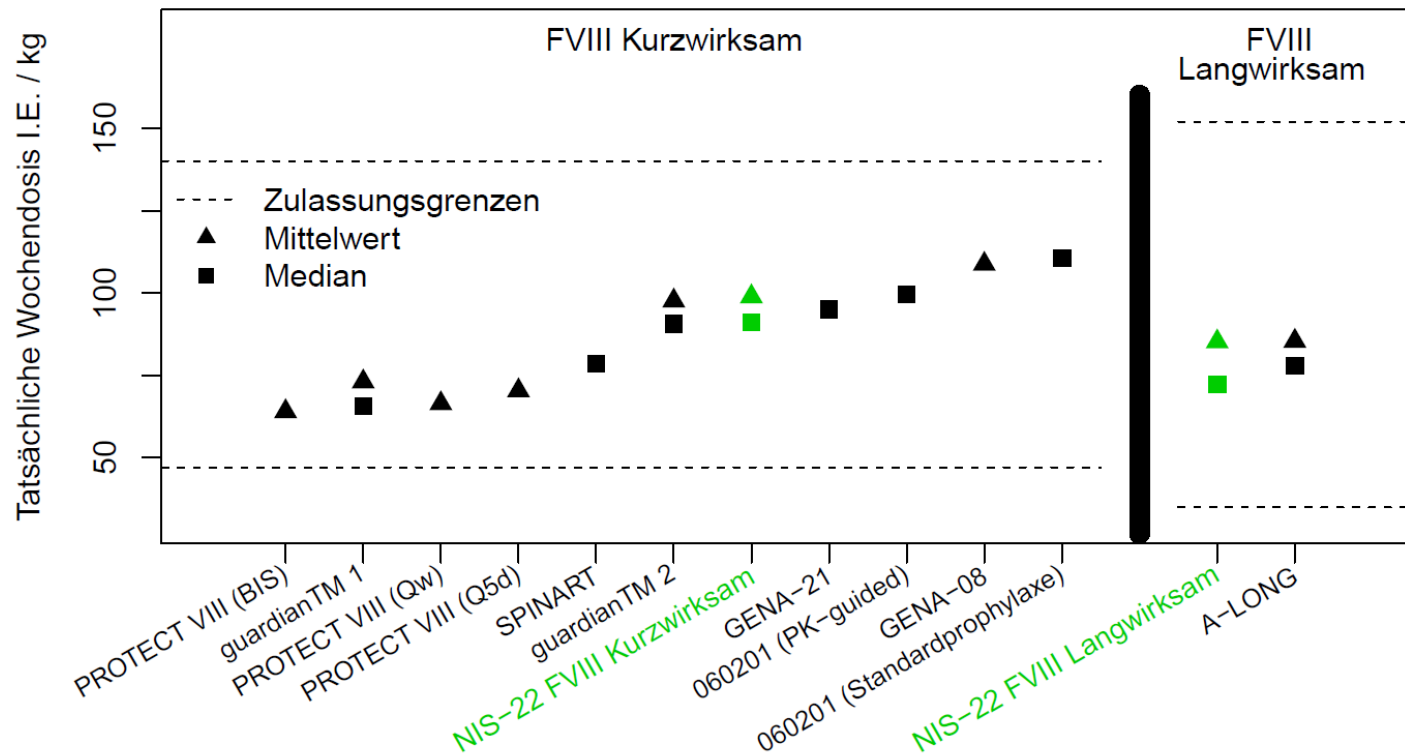


Abbildung 1: Übersicht zu berichteten tatsächlich verabreichten Wochendosen (Teilpopulation-22 vs. interventionelle Studien) (1)*

*Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse aus den Studienarmen, in denen eine zulassungskonforme Prophylaxe mit FVIII-Präparaten durchgeführt und die mittlere tatsächlich verabreichte Dosis über den Studienverlauf im Ergebnisteil berichtet wurde; (BIS: zweimal pro Woche; Qw: einmal pro Woche; Q5d: alle 5 Tage)

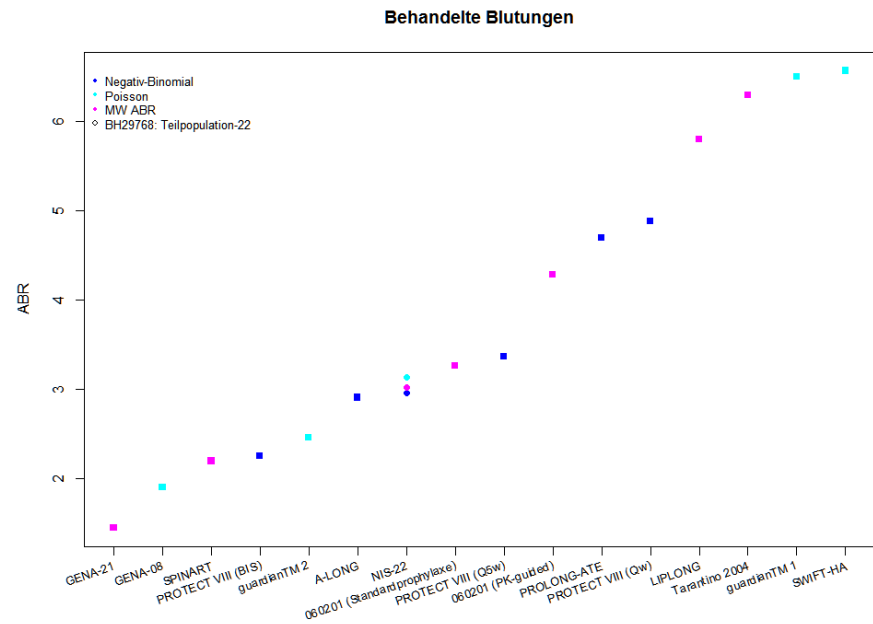


Abbildung 2: Behandelte Blutungsraten Teilpopulation-22 aus NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien (1)

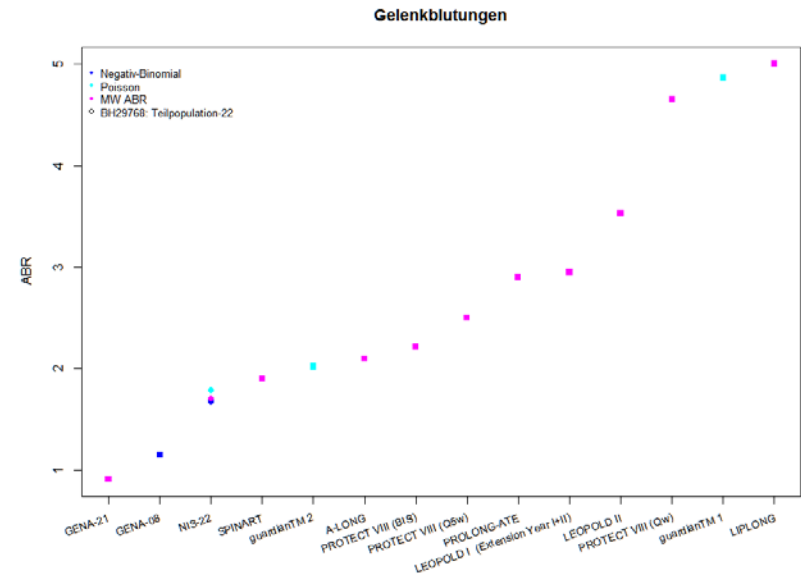


Abbildung 3: Gelenkblutungsraten Teilpopulation-22 aus NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien (1)

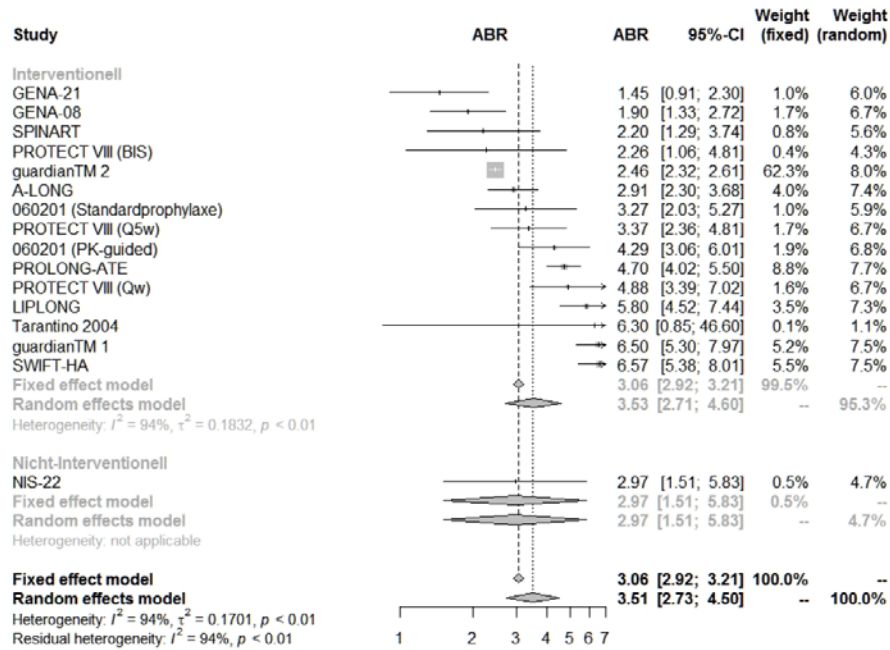


Abbildung 4: Meta-Analyse der ABR aller behandelten Blutungen (1)

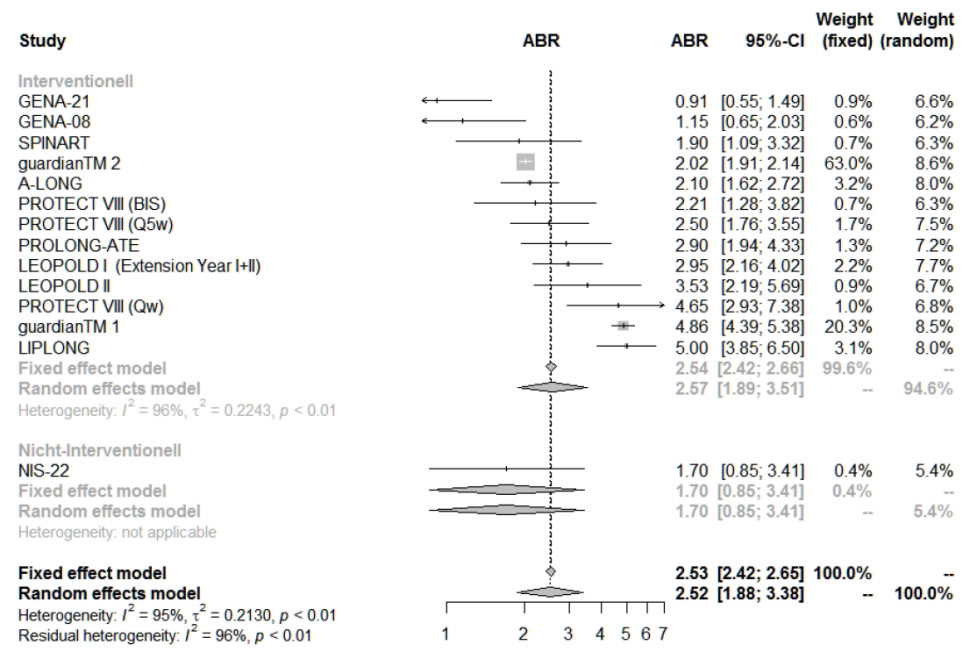


Abbildung 5: Meta-Analyse der ABR aller behandelten Gelenkblutungen (1)

Literaturverzeichnis

1. 1. Roche Pharma AG. Faktor VIII-Routineprophylaxe bei schwerer Hämophilie A: Systematische Studienregister- und bibliographische Recherche zur annualisierten Blutungsrate in interventionellen Studien; 2019.
2. 2. 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):1119–27.
3. 3. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Corrigendum to "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: 1119–27). *J Thromb Haemost* 2014; 12(1):119–22.
4. 4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6):683–91.

5.2 Stellungnahme Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	02.07.2019
Stellungnahme zu	Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper) / 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 17.06.2019 hat der G-BA die Nutzenbewertung des IQWiG von E micizumab im Anwendungsgebiet „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper“ veröffentlicht. Die Bewertung erfolgte im Vergleich gegen die von G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) „Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe“. Diese Vergleichstherapie entspricht einer der Alternativen, die vom G-BA als zVT bestimmt worden sind.</p> <p>In der Dossierbewertung A19-26 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von E micizumab gegenüber der zVT nicht belegt werden könne, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien.</p> <p>Zur Nutzenbewertung von E micizumab legt Roche einen indirekten Vergleich vor, den Roche selber nicht als geeignet bewertet und einen Vorher-Nachher-Vergleich, der wegen den unterschiedlichen Studienbedingungen in den Vergleichsphasen vom IQWiG als nicht geeignet angesehen wird:</p> <p>Indirekter Vergleich</p> <p>Roche prüft die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs, zieht diesen aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da aus seiner Sicht die von ihm identifizierten Studien nicht ausreichend ähnlich sind. Roche sieht deutliche Unterschiede in den jährlichen Blutungsraten für den Brückenkomparator. Aus diesem Grund ist aus Sicht von Roche</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Adjustierter, indirekter Vergleich</i></p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit E micizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für E micizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.</p> <p>Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nicht gegeben und der indirekte Vergleich daher nicht verwertbar.</p> <p>Abweichend von der Einschätzung von Roche werden vom IQWiG die Patientencharakteristika wie auch die annualisierten Blutungsraten des Brückenkomparators als hinreichend ähnlich eingeschätzt. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Laut IQWiG lässt sich aus dem indirekten Vergleich abschätzen, ob es einen Unterschied zwischen Emicizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Blutungsraten gibt. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer ist jedoch keine Auswertung unerwünschter Ereignisse und damit keine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens in der Gesamtschau möglich.</p> <p>Vorher-Nachher-Vergleich</p> <p>In einen Vorher-Nachher-Vergleich wird die interventionelle Emicizumab-Prophylaxe mit der vorherigen Therapie Faktor VIII-Prophylaxe verglichen.</p> <p>Wie bei der Erstbewertung des IQWiG von Emicizumab (Faktor-VIII- mit Hemmkörper) hält das IQWiG auch den jetzt vom Roche vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet. Hierfür sind, analog zur Erstbewertung von Emicizumab, insbesondere folgende Gründe</p>	<p>wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.</p> <p>Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.</p> <p>Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pU hat nicht gewährleistet, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorliegen. In der Studie HAVEN 3 wurde diese Behandlung unter kontrollierten Studienbedingungen durchgeführt. Die Behandlung in der Studie BH29768 entspricht einer unkontrollierten Beobachtung. • Dieses Problem lässt sich auch nicht dadurch beheben, dass der pU aus der Population von 44 Patienten eine Teilpopulation von 22 sogenannten „formal therapietreuen“ Patienten operationalisiert. Unabhängig davon, dass dies nicht zu ähnlichen Studienbedingungen führt, orientieren sich die vom pU gewählten Kriterien an der unteren Grenze der Dosierung zugelassener rekombinanter und plasmatischer Faktor-VIII-Präparate. Diese sind nicht geeignet, Patienten mit einer adäquaten Routineprophylaxe hinreichend sicher zu identifizieren. • Die vom pU gezeigten Effekte bei Blutungsendpunkten sind nicht groß genug, als dass sie nicht allein durch die unterschiedlichen Studienbedingungen erklärbar wären. <p>Aus Sicht von Novo Nordisk sind Vorher-Nachher-Vergleiche bei Faktor VIII-Präparaten durchaus sinnvoll, um den patientenrelevanten Zusatznutzen zu evaluieren.</p>	<p>unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p> <p>Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novo Nordisk ist der Ansicht, dass die nicht-vergleichenden Zulassungsstudien für die Herleitung eines Zusatznutzens grundsätzlich herangezogen werden könnten. Für die Nutzenbewertung von Emicizumab wurden, basierend auf den Zulassungsstudien, im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleichs patientenrelevante Endpunkte zwischen der Vortherapie (Baseline) und der Studienmedikation mit Emicizumab verglichen. Dieses Vorgehen entspricht grundsätzlich § 5 Abs. 3 AM-NutzenV, da diese Studien die Evidenz der „best verfügbaren Evidenzstufe“ in der Indikation Hämophilie A darstellen.</p>	<p>die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Shire Deutschland GmbH

Datum	02.07.2019
Stellungnahme zu	Emicizumab/Hemlibra®
Stellungnahme von	Shire Deutschland GmbH; Shire ist jetzt ein Teil von Takeda

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH;

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)				
Nutzenbewer- tung Seite 3, Zeile 7ff.	<p>Anmerkung: „Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung zur Nutzenbewertung</p> <p>Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 815 1514 1007"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 815 949 847">Indikation</th> <th data-bbox="949 815 1514 847">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 847 949 943">Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper</td> <td data-bbox="949 847 1514 943">Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der stellungnehmende pU sieht als zweckmäßige Vergleichstherapie nur rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate der dritten Generation an. Die zugrundeliegenden Qualitäts- und Sicherheitsgesichtspunkte sind im Folgenden erläutert:</p> <p>In Bezug auf die von in der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer benannten</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe.	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe.					

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>Qualitätskriterien, Reinheit und Sicherheit, sind plasmatische Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Plasmatische Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate enthalten neben dem eigentlichen Blutgerinnungsfaktor-VIII weitere Plasmaproteine in unterschiedlicher Konzentration. Rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate der ersten und zweiten Generation enthalten tierische und/oder menschliche Proteine entweder im Medium der Zellkultur (2. Generation) oder sowohl im Medium der Zellkultur als auch im finalen Konzentrat (1. Generation). Rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate der dritten Generation beinhalten dagegen als Endprodukte keine tierischen oder menschlichen Plasmaproteine. Auch das Medium der Zellkultur ist frei von Proteinen aus tierischem oder menschlichem Blut. Des Weiteren wird auf den Zusatz von Plasmaproteinen bei der Herstellung verzichtet.</p> <p>Im Vergleich zu plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten ist das Risiko einer viralen Kontamination bei rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten im Allgemeinen wesentlich geringer. Zudem lässt sich mit fortschreitender Generation eine Risikoreduktion der Erregerübertragung zeigen. Leitlinien z. B. aus Großbritannien und Kanada empfehlen wegen des Risikos von Infektionen die Verwendung von rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten zur Substitutionstherapie (1,2).</p> <p>Obgleich Hersteller von plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten heutzutage verschiedene Methoden der Virusinaktivierung nutzen, um das Risiko einer Übertragung von bekannten Pathogenen zu reduzieren, existieren bisher keine</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>Techniken zur Eliminierung von B19 Parvoviren, die durch Blut übertragene Infektionskrankheiten auslösen könnten. Des Weiteren bleibt unklar, wie effektiv virusinaktivierende Methoden bezüglich bislang unbekannter Pathogene sind. Ausgehend von den Erfahrungen mit dem Parvovirus PARV4, das erstmals im Jahr 2005 beschrieben wurde, weisen die World Federation of Hemophilia (WFH) und die European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) in ihren Richtlinien zudem auf eine Gefährdung durch Prionen hin, da diese beim Herstellungsprozess von plasmatischen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten nicht inaktiviert werden können.</p> <p>Die Position von Shire steht auch im Einklang mit der Position der Fachgesellschaften (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung GTH und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO), die in mehreren Verfahren zu Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten die Festlegung des Herstellers auf einen rekombinanten Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie geteilt haben (3, 4).</p>	
Nutzenbewertung Seite 31, 3.2.5 Jahrestherapiekosten, 3. Absatz	<p>Anmerkung: „Der pU unterschätzt die Obergrenzen der Arzneimittelkosten für Rurioctocog alfa pegol.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Jahrestherapiekosten für Rurioctocog alfa pegol (zum Preisstand der Veröffentlichung der Nutzenbewertung) sind gemäß Berechnung auf Basis der</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2019).</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Emicizumab sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate)</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>Fachinformationsangaben in nachfolgender Tabelle aufgeführt.</p> <table border="1" data-bbox="331 612 1496 743"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 612 902 676">Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th data-bbox="902 612 1496 676">a. Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 676 902 708">Erwachsene</td> <td data-bbox="902 676 1496 708">506.797,20 € - 615.396,60 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 708 902 740">Alter 12 bis unter 18 Jahre</td> <td data-bbox="902 708 1496 740">361.998,00 € - 470.597,40 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA im Zuge der Nutzenbewertung zu Efmoroctocog alfa sind die Kosten der Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreise zuzüglich Mehrwertsteuer von 19%) dargestellt (27): Kosten/Packung (HAP + 19%).</p>	Bezeichnung der Patientengruppe	a. Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]	Erwachsene	506.797,20 € - 615.396,60 €	Alter 12 bis unter 18 Jahre	361.998,00 € - 470.597,40 €	<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (unter 1 bis unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 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 kg, entsprechend der amtlichen</p>
Bezeichnung der Patientengruppe	a. Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro [€]							
Erwachsene	506.797,20 € - 615.396,60 €							
Alter 12 bis unter 18 Jahre	361.998,00 € - 470.597,40 €							
Nutzenbewertung Seite 28, Zeile 6ff.	<p>Anmerkung: „3.2.2 Verbrauch Gemäß den Fachinformationen von Emicizumab [24] und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [18,31-34,36-41] richtet sich die jeweilige Dosierung nach dem Körpergewicht des Patienten. Angaben zum Körpergewicht gewinnt der pU aus dem Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes [42]. Der pU berechnet ein durchschnittliches Körpergewicht für die männliche Bevölkerung pro Altersgruppe (unter 6 Jahre: 15,1 kg, 6 bis unter 12 Jahre: 32,7 kg, 12 bis unter 18 Jahre: 61,8 kg</p>	<p>entsprechend der amtlichen</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>und Erwachsene: 84,5 kg). Derselben Quelle ist jedoch ein durchschnittliches Körpergewicht von 85,0 kg für männliche Erwachsene zu entnehmen. Aufgrund des zu berücksichtigenden Verwurfs hat diese Abweichung jedoch nur geringe Auswirkungen auf den benötigten Packungsverbrauch.</p> <p>Der pU berechnet den Verbrauch pro Behandlung und Patient einschließlich Verwurf größtenteils korrekt. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.”</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU berechnet den Verbrauch unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen aus den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie den Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies entspricht den formalen Vorgaben des G-BAs.</p> <p>In der Versorgungsrealität in Deutschland kommt es bei der Verwendung von Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten zur prophylaktischen Behandlung der Hämophilie A jedoch faktisch nicht zu dem dargestellten Verwurf.</p> <p>Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richtet sich, wie in den Fachinformationen angegeben, nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten (5). Im Regelfall werden die Dosierung und die Häufigkeit der Verabreichung an die individuellen</p>	<p>Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen¹⁸. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: von 12 bis unter 18 Jahren beträgt dieser von 61,8 kg, von 6 bis unter 12 Jahren 32,7 kg und von unter 1 Jahr bis unter 6 Jahren 15,1 kg.</p> <p>Damoctocog alfa pegol und Rurioctocog alfa pegol sind erst ab 12 Jahren zugelassen.</p> <p>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden</p>

¹⁸ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. 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 <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>Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst und innerhalb der in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Spannen dosiert. Dazu stehen heutzutage zusätzlich Tools zur auf der individuellen Pharmakokinetik des Patienten basierenden Therapiesteuerung und Überwachung, wie unter anderem myPKFiT, zur Verfügung. Diese ermöglichen eine unkomplizierte personalisierte Therapieführung innerhalb des durch die Fachinformationen gesetzten Rahmens und unterstützen so einen wirtschaftlichen Faktoreinsatz (6, 7).</p> <p>Insgesamt passen die behandelnden Ärzte also in Abstimmung mit den Patienten die Dosierungsschemata gewöhnlich so an, dass es nicht zu Verwurf kommt.</p>	<p>aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor-VIII.</p>

Literaturverzeichnis

1. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1995;153(2):147-57.
2. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2008;14(4):671-84.
3. Zusammenfassende Dokumentation Turoctocog alfa.
4. Zusammenfassende Dokumentation Simoctocog alfa.
5. Fachinformation Rurioctocog alpfa pegol.
6. Álvarez-Román et al., Haemophilia. 2017; Jan;23(1):50-54.
7. Mingot-Castellano et al., Haemophilia. 2018; Sep;24(5):338-343.

5.4 Stellungnahme Bayer Vital GmbH

Datum	03.07.2019
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH vertreibt in Deutschland die rekombinanten Arzneimittel Kovaltry® (Octocog alfa) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) und Jivi® (Damoctocog alfa pegol) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“. Beide Bayer Produkte sind direkte Mitbewerber von Emicizumab (Hemlibra®) in dessen Indikation „Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper“.</p> <p>Die Bayer Vital GmbH nimmt im folgenden Stellung zu einem Aspekt der IQWiG Bewertung von Hemlibra (Emicizumab®):</p> <ol style="list-style-type: none">1. In der Bewertung zum Nachweis des Zusatznutzens finden die EMA Richtlinien für Zulassungsstudien in der Hämophilie A keine Berücksichtigung <p>Durch die Bezugnahme auf Octocog alfa und Damoctocog alfa als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) und der Relevanz des Indikationsfeldes für Bayer sieht es die Bayer Vital GmbH als unverzichtbar an, bei der G-BA Anhörung zu Emicizumab (Hemlibra®) persönlich vertreten zu sein.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkungen zu EMA Anforderungen und RCT Daten</p> <p>Laut IQWiG identifizierte der pU keine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Emicizumab mit der zVT, obwohl zulassungsrelevante klinische Studien vorlagen. Dieses spiegelt das Dilemma zwischen den EMA Anforderungen und der G-BA Verfahrensordnung bezüglich Zulassungsstudien von Faktor VIII-Produkten wider [1]. Die EMA trägt der kleinen Patientenzahl in dieser Indikation Rechnung und fordert einen direkten Vergleich mit einem anderen Faktor VIII-Produkt nur im pharmakokinetischen Teil der klinischen Entwicklung (Phase I Studie). Die Anforderungen der EMA sind aber für das pU beim Aufsetzen der Phase III Studie entscheidend gewesen. Dieses betrifft nicht nur das Produkt Hemlibra®, sondern auch die bereits AMNOG bewerteten rFVIII-Produkte NovoEight®, Nuwiiq®, Elocta®, Afstyla® und Jivi® bzw. weitere sich in der Entwicklung befindenden rFVIII-Produkte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die EMA Anforderungen an Zulassungsstudien für Therapien von seltenen und lebensbedrohlichen genetischen Erkrankung wie z.B. der Hämophilie A unterscheiden sich signifikant von den Vorgaben für Zulassungsstudien in anderen Indikationen. Daher sollte der G-BA die EMA Anforderungen für eine Phase III Studie berücksichtigen und vorliegende Zulassungsstudien in der Indikation Hämophilie A differenzierter betrachten.</p>	<p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Literaturverzeichnis

1. **Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.2; 2018.**

5.5 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	8. Juli 2019
Stellungnahme zu	Emicizumab / Hemlibra®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller mit einem Arzneimittel für Patienten mit Hämophilie A und B in der Entwicklung möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Emicizumab (Hemlibra®) im Anwendungsgebiet „Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern“ Stellung nehmen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis 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)
S. 8 f.	<p>Indirekter Vergleich</p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Emicizumab (Hemlibra®) im Anwendungsgebiet „Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern“ ist folgendes auf S. 8 f. zu entnehmen:</p> <p>„Der pU sieht deutliche Unterschiede in den jährlichen Blutungsraten für den Brückenkomparator. Aus diesem Grund ist aus seiner Sicht die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nicht gegeben und der indirekte Vergleich daher nicht verwertbar.</p> <p>Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Patientencharakteristika wie auch die annualisierten Blutungsraten des Brückenkomparators als hinreichend ähnlich eingeschätzt.“</p> <p>Sanofi begrüßt, dass das IQWiG die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien als hinreichend ähnlich erachtet und somit ein adjustierter indirekter Vergleich von Emicizumab mit Faktor-VIII-Präparaten in der Routineprophylaxe möglich ist, auch wenn die unterschiedliche Studiendauer jedoch keine Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich macht.</p>	<p><i>Adjustierter, indirekter Vergleich</i></p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.</p> <p>Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis 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>eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.</p> <p>Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation statt. Primärer</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis 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>Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.</p> <p>Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis 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>zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p> <p>Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.</p> <p>[...]</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis 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)
		werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
S. 17	<p>Vorher-nachher-Vergleich</p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Emicizumab (Hemlibra®) im Anwendungsgebiet „Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern“ ist folgendes auf S. 17 zu entnehmen:</p> <p>„Wie beschrieben wird davon ausgegangen, dass der Vorher-nachher-Vergleich, durch unterschiedliche Bedingungen in der Vorher- und der Nachher-Phase, potenziell stark verzerrt ist. Der beobachtete Effekt aus diesem Vergleich ist jedoch nicht groß genug um nicht allein durch diese potenzielle Verzerrung erklärbar zu sein (Verhältnis der annualisierten Blutungsraten [95 %-Konfidenz-intervall (KI)]: Behandelte Blutungen: 0,47 [0,26; 0,87], Gelenkblutungen: 0,47 [0,20; 1,09], siehe Tabelle 15 in Anhang B).“</p> <p>Sanofi stimmt mit dem IQWiG überein, dass bei diesem durchgeführten Vorher-nachher-Vergleich ein hohes Verzerrungspotential vorliegt, teilt jedoch nicht die subjektive Einschätzung des IQWiG, dass der Effekt auf die annualisierten Blutungsraten nicht groß genug ist. Eine Verringerung der behandelten Blutungen um mehr als die Hälfte durch Emicizumab</p>	<p>[...]</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis 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>(Mittelwert: 2,97 versus 1,40) ist durchaus ein ausreichend relevanter Behandlungseffekt für einen Patienten mit Hämophilie A.</p>	<p>Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme CSL Behring GmbH

Datum	08.07.2019
Stellungnahme zu	Emicizumab, neues Anwendungsgebiet Hämophilie A ohne Hemmkörper
Stellungnahme von	CSL Behring GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

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 von den tatsächlichen Zahlen abweichen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden 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. Die Patientenzahlen erscheinen jedoch auch vor dem Hintergrund vorangegangener Beschlüsse¹⁹ zur Hämophilie A (ohne Alters- und Schweregradeinschränkung) in ihrer Größenordnung plausibel.</p>

¹⁹ Beschluss vom 20.06.2017 zu Lonoctocog alfa, Beschluss vom 16.06.2016 zu Efmoroctocog alfa, Beschluss vom 07.05.2015 zu Simoctocog alfa sowie Beschluss vom 03.07.2014 zu Turoctocog alfa.

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-ausschusssitzung-170925.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- (2) Hesse et al., Neue Daten aus dem Hämophileregister, Hämostaseologie 4a/2013

5.7 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	8. Juli 2019
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hemlibra®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
Seite 14 ff.; Abschnitt 2.3.2	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte zu der am 17. Juni 2019 veröffentlichten Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Emicizumab Stellung nehmen:</p> <p>Das IQWiG stuft die Ergebnisse des vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleichs aufgrund der unterschiedlichen</p>	<p>[...]Vorher-Nachher-Vergleich</p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der</p>

<p>Studienbedingungen in Vorher- und Nachher-Phase als potentiell stark verzerrt ein. In der Folge leitet er aus einem statistisch signifikanten Effekt auf Blutungsraten keinen Zusatznutzen für Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.</p> <p>Aus Sicht von Pfizer sollte bei der Beurteilung des Vorher-nachher-Vergleichs stärker berücksichtigt werden, dass es sich um einen intra-individuellen Vorher-nachher-Vergleich handelt. Die Studienpopulation ist daher identisch. Eine Vergleichbarkeit der Populationen ist somit trotz fehlender Randomisierung gewährleistet.</p> <p>Zudem ist in der Indikation Hämophilie A ein intra-individueller Vergleich trotz der zeitlichen Inkongruenz für einen Vergleich von Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten geeignet, da die Erkrankung einen deterministischen Krankheitsverlauf hat und in ihrem Faktor VIII-Mangel stabil verläuft (1). Im Rahmen der kurzen Zeitspanne zwischen den beiden Erhebungszeiträumen ist eine Änderung äußerer Umstände (Verbesserung der medizinischen Versorgung, Behandlung oder Diagnostik) nicht zu erwarten. Dies sollte auch bei der Einschätzung zur Validität beachtet werden.</p> <p>Des Weiteren ist nicht davon auszugehen, dass das unverblindete Studiendesign einen Einfluss auf die erhobenen Endpunkte in der zuerst durchgeführten Beobachtungsstudie hat, da die Studienteilnehmer vermutlich zu diesem Zeitpunkt nicht wussten, dass sie eine Intervention erhalten würden. Ein Teil der erhobenen Endpunkte ist objektiv messbar und stark physiologischer Natur und daher von den Patienten oder Behandlern kaum zu beeinflussen, wodurch das Risiko einer Verzerrung gesenkt wird.</p>	<p>prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen</p>
--	--

	<p>Vorgeschlagene Änderung: Die o.g. Punkte sollten bei der Beurteilung des Vorher-nachher-Vergleichs mit diskutiert werden.</p>	<p>Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
--	--	---

Literaturverzeichnis

1. 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-e47.

5.8 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	8. Juli 2019
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper), Nr. 779, A19-26, Version 1.0, Stand: 13.06.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,

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 beim männlichen Geschlecht auftritt. Den verschiedenen Formen der Hämophilie ist gemeinsam, dass das Blut betroffener Patienten nicht oder nur verzögert gerinnt, sodass es zu spontanen Blutungen kommen kann.</p> <p>Bei Hämophilie A besteht ein partieller oder vollständiger Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII). Dies beeinträchtigt die Blutgerinnung und führt zu einem erhöhten Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen. Der klinische Schweregrad der Hämophilie A korreliert eng mit der Restaktivität von FVIII. 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 < 0,40 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 (2). Bei ihrer schweren Form besteht ein erheblicher FVIII-Mangel, der zu häufigen Spontanblutungen und zu abnormen Blutungen selbst nach kleinen Verletzungen, Operationen oder Zahnextraktionen führt. Etwa 40 % der Patienten mit Hämophilie A haben diese schwere Form (3).</p> <p>Seit 2005 müssen alle substituitionsbedürftigen Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen in Deutschland dem Deutschen Hämophileregister (DHR) gemeldet werden. Im Jahr 2017 waren dies insgesamt 3195 Patienten. Unter diesen litten 2241 Erwachsene sowie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden dankend zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>808 Kinder und Jugendliche an Hämophilie A <u>ohne</u> Hemmkörper, also die überwiegende Mehrheit. Davon hatten 512 Kinder und Jugendliche sowie 1296 Erwachsene eine schwere Hämophilie mit einer FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 % (4).</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Emicizumab ist ein bispezifischer humanisierter monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Gerinnungsfaktor IX (FIXa) und den Gerinnungsfaktor X (FX) verbindet, um die Funktion des 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. Im Februar 2019 erfolgte die Indikationserweiterung bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper (6).</p>	

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. 7; Dossier pU Modul 4A S. 19–22	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Es soll der Zusatznutzen von Emicizumab im Vergleich zur ZVT als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper bewertet werden. Gemäß Zulassung ist schwere Hämophilie A als FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 % definiert.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) berücksichtigt zusätzlich für einen indirekten Vergleich zwischen Emicizumab und der vom G-BA festgelegten ZVT die in der Zulassungsstudie (HAVEN 3) gewählte Vergleichstherapie (Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) als Brückenkomparator der beiden zu vergleichenden Interventionen (Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab</p> <table border="1" data-bbox="300 1098 1191 1327"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 1098 757 1136">Indikation</th> <th data-bbox="757 1098 1191 1136">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1136 757 1264">Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper</td> <td data-bbox="757 1136 1191 1264">Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 1264 1191 1327">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bewertung der AkdÄ: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe	a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.		<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe							
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ ist die ZVT des G-BA nachvollziehbar.</p> <p>In der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten wird zwischen einer bedarfsorientierten, anlassbezogenen („on-demand“) und einer kontinuierlichen Substitutionstherapie (Dauerprophylaxe) unterschieden. Bei hohem Blutungsrisiko – wie bei schwerer Hämophilie A – hat sich die prophylaktische Gabe etabliert und wird in Leitlinien als Mittel der Wahl empfohlen (z. B. (7)). Ein Rapid Report des IQWiG (8) fand einen Vorteil der Dauerprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen v. a. bez. schwerer Blutungen.</p> <p>Dementsprechend erscheint es folgerichtig, die Routineprophylaxe als ZVT bei Hämophilie-A-Patienten zu wählen. Aus Sicht der AkdÄ stimmt die gewählte ZVT mit dem derzeitigen Stand der Wissenschaft überein.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9; Dossier pU Modul 4A S. 49–56</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign</u> HAVEN-3-Studie (BH30071)</p> <p>HAVEN 3 ist eine noch laufende, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm, in die Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen wurden (9).</p> <p>Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1 x pro Woche (Arm A, n = 36), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle zwei Wochen (Arm B,</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich</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. 9–10</p>	<p>n = 35) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten (Arm C, n = 18) randomisiert. Im nicht randomisierten Arm (Arm D, n = 63) wurden Patienten mit einer Routineprophylaxe mit Emicizumab behandelt, die als Vorbehandlung eine Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten erhalten hatten. Die Dauer des randomisierten Studienteils war 24 Wochen. Anschließend konnten die Patienten des Kontrollarmes (Arm C, Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) eine Routineprophylaxe mit Emicizumab beginnen.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie waren die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Blutungsraten, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse (UE) herangezogen.</p> <p>SPINART-Studie</p> <p>SPINART war eine offene, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Routineprophylaxe mit rekombinanten FVIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten FVIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Zudem konnten auch Patienten mit einer FVIII-Restgerinnungsaktivität von 1–2 % und mit klinisch schwerem Krankheitsbild eingeschlossen werden, ihr Anteil durfte 10 % der Studienpopulation nicht überschreiten (10).</p> <p>Je 42 Patienten wurden in den Routineprophylaxe-Arm und den Bedarfsbehandlungs-Arm stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen</p>	<p>nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.</p> <p>[...]</p> <p>Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.</p> <p>Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im</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="145 948 264 1054">IQWiG Dossier- bewertung S. 15</p> <p data-bbox="145 1362 264 1390">Dossier pU</p>	<p data-bbox="295 395 1196 560">eines Zielgelenks (ja/nein) und Blutungshäufigkeit während der vergangenen sechs Monate vor Studieneinschluss (< 15/≥ 15 Blutungen) randomisiert. Davon hatten 35 Patienten im Routineprophylaxe-Arm und 36 Patienten im Bedarfsbehandlungs-Arm eine FVIII-Restaktivität < 1 % beim Studieneinschluss.</p> <p data-bbox="295 580 1196 815">Im Routineprophylaxe-Arm wurden dreimal pro Woche FVIII-Präparate mit einer Dosierung von 25 Internationalen Einheiten (IE) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) verabreicht. Bei erhöhter Blutungsneigung (≥ 12 Blutungen pro Jahr) konnte nach einem Jahr die Dosis auf 30 IE pro kg und nach zwei Jahren auf 35 IE pro kg erhöht werden. Die Bedarfsbehandlung erfolgte nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation.</p> <p data-bbox="295 836 1196 970">Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach einem Jahr Behandlung. Als sekundäre Endpunkte wurden Blutungsraten, Schmerzen, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE herangezogen.</p> <p data-bbox="295 986 907 1018">Nichtinterventionelle Studie (NIS, BH29768)</p> <p data-bbox="295 1034 1196 1374">NIS war eine prospektiv geplante, nichtinterventionelle dreiarmlige Beobachtungsstudie bei Patienten mit angeborener schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) mit und ohne FVIII-Hemmkörper. Die eingeschlossenen Patienten behielten während der Studie ihre bestehende Therapie mit FVIII-Präparaten (Strategie und Dosis) bei; sie wurden in ihrem jeweiligen lokalen Versorgungsumfeld beobachtet. In den Arm A (n = 103) und B (Patienten < 12 Jahre, n = 24) wurden Patienten mit FVIII-Hemmkörpern eingeschlossen, in den Arm C nur Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ohne FVIII-Hemmkörper (n = 94). Allen Patienten</p>	<p data-bbox="1214 395 2069 735">Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.</p> <p data-bbox="1214 762 1272 794">[...]</p> <p data-bbox="1214 863 2069 1198">Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. [...]</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 4A S. 115– 116</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8–11; Dossier pU Modul 4A S. 87–99</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 14–17; Dossier pU Modul 4A S. 104–</p>	<p>wurde nach Abschluss der NIS die Teilnahme an den nachfolgenden interventionellen Emicizumab-Studien nach Anwendungsgebiet (HAVEN 1, HAVEN 2 und HAVEN 3) angeboten.</p> <p>Für den Vorher-nachher-Vergleich zieht der pU nur die Patienten heran, die in der Vorher-Phase (NIS) eine prophylaktische Behandlung erhalten hatten. Insgesamt wurden in den Arm D der HAVEN-3-Studie 44 von 49 geeigneten Patienten ohne FVIII-Hemmkörper eingeschlossen, die im Rahmen der NIS eine prophylaktische Behandlung erhalten hatten. Von den fünf Patienten, die nicht in die Studie HAVEN 3 eingeschlossen wurden, soll ein Patient im Verlauf der NIS verstorben sein und ein Patient die Studie vorzeitig beendet haben (Grund: „andere“). Von den übrigen drei Patienten erhielt aber nur ein Patient eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung der FVIII-Präparate. Dieser Patient hat sich entschieden, nicht an der HAVEN-3-Studie teilzunehmen.</p> <p><u>Indirekter Vergleich</u></p> <p>Für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. In der Studie HAVEN 3 wurde die Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten verglichen, sodass letztere als ein Brückenkomparator für den indirekten Vergleich herangezogen wird. Zur ZVT identifiziert der pU die Studie SPINART, in der die Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten mit einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten verglichen wurde.</p> <p><u>Vorher-nachher-Vergleich</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>119</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 99–103</p>	<p>Der pU legt einen intraindividuellen Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten (Vorher-nachher-Vergleich) vor, der auf Daten von Patienten basiert, die sowohl an der Beobachtungsstudie als auch an der Zulassungsstudie HAVEN 3 teilgenommen haben.</p> <p>Die Daten der HAVEN-3-Studie werden ausschließlich deskriptiv vorgelegt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p><u>Vorher-nachher-Vergleich</u></p> <p>Das IQWiG stuft den vorgelegten Vorher-nachher-Vergleich als ungeeignet für die Bewertung des Zusatznutzens ein. Dies wird mit den unterschiedlichen Studienbedingungen in HAVEN 3 und in der NIS begründet. Die vom pU gezeigten Effekte bei Blutungsendpunkten sind für das IQWiG nicht groß genug, als dass sie nicht allein durch die unterschiedlichen Studienbedingungen erklärbar wären.</p> <p><u>Indirekter Vergleich</u></p> <p>Der pU führt zudem einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Aus seiner Sicht bestehen aber deutliche Unterschiede in den jährlichen Blutungsraten für den Brückenkomparator, sodass die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nicht gegeben und der indirekte Vergleich daher nicht verwertbar sei.</p> <p>Dieser Bewertung stimmt das IQWiG nicht zu. Das IQWiG weist dabei darauf hin, dass der pU bei der Darstellung der Mediane der jährlichen Blutungsraten (SPINART: 27,9 vs. HAVEN 3: 40,4) sich auf Werte aus der Publikation Manco-Johnson et al. 2013 bezieht</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. 8–11	<p>(10). Diese Werte wurden allerdings im Nachhinein von den Autoren in einem Corrigendum korrigiert (11). Die mittleren jährlichen Blutungsraten sind mit 38,2 Blutungen/Jahr (HAVEN 3) bzw. 36,9 Blutungen/Jahr (SPINART) nahezu identisch. Auch die Gelenkblutungsraten sind aus Sicht des IQWiG ausreichend ähnlich: 21,3 (HAVEN 3) bzw. 24,4 (SPINART) im Median sowie 26,5 (HAVEN 3) vs. 29,2 (SPINART) im Mittel.</p> <p>Als relevanten Unterschied führt das IQWiG allerdings die Studiendauer (HAVEN 3: sechs Monate vs. SPINART: drei Jahre (bzw. Auswertungen nach einem Jahr für mehrere Endpunkte)) auf, und weist darauf hin, dass dieser sich auf die Inzidenz der UE auswirken kann. Bei Betrachtung der UE-Raten der potenziell relevanten Studie fällt auf, dass im Brückenkomparator-Arm der Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UE betroffen waren, während im Brückenkomparator-Arm der Studie SPINART nach einem Jahr 69 % bzw. nach drei Jahren 88 % der Patienten betroffen waren. Dieser Unterschied beeinflusst aber nicht die Bewertung der Blutungsraten, da diese annualisiert ausgewertet wurden.</p> <p>Der indirekte Vergleich zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab oder mit einem rekombinanten FVIII-Präparat. Zusammenfassend erlaubt der indirekte Vergleich aus Sicht des IQWiG daher nur eine Abschätzung, ob Unterschiede zwischen Emicizumab und der ZVT hinsichtlich der Blutungsraten bestehen. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer ist jedoch keine Auswertung der Sicherheit (UE) und damit keine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens in der Gesamtschau möglich.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ: vorgelegte Evidenz</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Studie HAVEN 3 aufgrund ihres Studiendesigns dazu geeignet, die Wirksamkeit von Emicizumab zur Blutungsprophylaxe zu belegen. Da in der Kontrollgruppe jedoch auf eine Blutungsprophylaxe durch die Gabe von FVIII-Präparaten verzichtet wurde, kann die Studie keine Aussage über den Stellenwert einer Emicizumab-Behandlung im Vergleich zur ZVT treffen.</p> <p>Bezüglich der Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleichs stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass die Basis-Charakteristika der Studienpopulationen der Studien HAVEN 3 und SPINART zu heterogen waren, um eine klare Überlegenheit der Therapie mit Emicizumab zu zeigen.</p> <p>Die Patienten der SPINART-Studie scheinen grundsätzlich weniger schwer erkrankt zu sein. Auch der Versuch, annähernd homogene Subpopulationen zu vergleichen (36 bzw. 35 Patienten mit Emicizumab in der HAVEN-3 vs. 42 Patienten in der Dauerprophylaxe aus der SPINART-Studie), gelingt aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht. Daher stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass der indirekte Vergleich lediglich für eine Abschätzung der Effekte von Emicizumab ausreichend ist und zudem methodisch angemessener als der vom pU in den Vordergrund gestellte Vorher-nachher-Vergleich ist.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><i>[...] Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 12–14; Dossier pU</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Die Ergebnisse zu den Mortalitätsendpunkten sind in Tabelle 2</p>	<p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																						
Modul 4A S. 59–75	<p>dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität</p> <table border="1" data-bbox="302 486 1189 1342"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt; Vergleich; Studie</th> <th colspan="2">Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. mit FVIII-Präparaten</th> <th colspan="2">Bedarfsbehandlung</th> <th rowspan="2">Gruppenunterschied</th> </tr> <tr> <th>MW [95 % CI] bzw. (SD)^b</th> <th>N^a</th> <th>MW [95 % CI] bzw. (SD)^b</th> <th>ABR-Verhältnis [95 %-CI]; p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>36</td> <td>1,5 [0,89–2,47]</td> <td>18</td> <td>38,2 [22,86–63,76]</td> <td>0,04 [0,02–0,08]; < 0,001</td> </tr> <tr> <td>SPINART</td> <td>42</td> <td>2,2 (5,1)</td> <td>42</td> <td>36,9 (23,8)</td> <td>0,07 [0,04–0,12]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,25–1,47]; 0,268</td> </tr> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen (3 mg/kg Emicizumab^e): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>35</td> <td>1,3 [0,75–2,25]</td> <td>18</td> <td>38,2 [22,86–63,76]</td> <td>0,03 [0,02–0,07]; < 0,001</td> </tr> <tr> <td>SPINART</td> <td>42</td> <td>2,2 (5,1)</td> <td>42</td> <td>36,9 (23,8)</td> <td>0,07 [0,04–0,12]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,19–1,11]; 0,085</td> </tr> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen (1,5 mg und 3 mg/kg Emicizumab^f): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt; Vergleich; Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. mit FVIII-Präparaten		Bedarfsbehandlung		Gruppenunterschied	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b	ABR-Verhältnis [95 %-CI]; p-Wert	behandelte Blutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)						behandelte Blutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung						HAVEN 3	36	1,5 [0,89–2,47]	18	38,2 [22,86–63,76]	0,04 [0,02–0,08]; < 0,001	SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04–0,12]	indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,25–1,47]; 0,268						behandelte Blutungen (3 mg/kg Emicizumab^e): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung						HAVEN 3	35	1,3 [0,75–2,25]	18	38,2 [22,86–63,76]	0,03 [0,02–0,07]; < 0,001	SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04–0,12]	indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,19–1,11]; 0,085						behandelte Blutungen (1,5 mg und 3 mg/kg Emicizumab^f): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung						<p>Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p>
Endpunkt; Vergleich; Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. mit FVIII-Präparaten		Bedarfsbehandlung		Gruppenunterschied																																																																			
	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b	ABR-Verhältnis [95 %-CI]; p-Wert																																																																				
behandelte Blutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)																																																																								
behandelte Blutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung																																																																								
HAVEN 3	36	1,5 [0,89–2,47]	18	38,2 [22,86–63,76]	0,04 [0,02–0,08]; < 0,001																																																																			
SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04–0,12]																																																																			
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,25–1,47]; 0,268																																																																								
behandelte Blutungen (3 mg/kg Emicizumab^e): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung																																																																								
HAVEN 3	35	1,3 [0,75–2,25]	18	38,2 [22,86–63,76]	0,03 [0,02–0,07]; < 0,001																																																																			
SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04–0,12]																																																																			
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,19–1,11]; 0,085																																																																								
behandelte Blutungen (1,5 mg und 3 mg/kg Emicizumab^f): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung																																																																								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	HAVEN 3	71	1,4 (2,34)	18	38,2 [22,86–63,76]	0,04 [0,02–0,07]	
	SPINART	42	2,2 (5,1)	42	36,9 (23,8)	0,07 [0,04–0,12]	
	indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,56 [0,23–1,35]; 0,194						
	Gelenkblutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)						
	Gelenkblutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung						
	HAVEN 3	36	1,1 [0,59–1,89]	18	26,5 [14,67–47,79]	0,04 [0,02–0,09]; < 0,001	
	SPINART	42	1,9 (4,7)	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03–0,14]	
	indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,21–1,81]; 0,377						
	Gelenkblutungen 3 mg/kg Emicizumab^e: Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung						
	HAVEN 3	35	0,9 [0,44–1,67]	18	26,5 [14,67–47,79]	0,03 [0,02–0,07]; < 0,001	
	SPINART	42	1,9 (4,7)	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03–0,14]	
	indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,15–1,38]; 0,166						
	Gelenkblutungen (1,5 mg und 3 mg/kg Emicizumab¹): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung						
	HAVEN 3	71	1,0 (1,9)	18	26,5 [14,67–47,79]	0,04 [0,02–0,08]	
	SPINART	42	1,9 (4,7)	42	29,2 (20,6)	0,07 [0,03–0,14]	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,58 [0,19–1,73]; 0,330</p> <p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Die ABR basiert auf Blutungsereignissen beobachtet über sechs Monate in der Studie HAVEN 3 und über zwölf Monate in der Studie SPINART. c: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 1,5 mg Emicizumab 1 x pro Woche behandelt wurden. d: indirekter Vergleich nach Bucher (s. IQWiG Dossierbewertung Zitat 12); eigene Berechnung des IQWiG e: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 3 mg Emicizumab alle zwei Wochen behandelt wurden. f: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf den gepoolten Daten von Patienten, die mit 1,5 mg Emicizumab 1 x pro Woche und Patienten, die mit 3 mg alle zwei Wochen behandelt wurden. ABR: annualisierte Blutungsrate; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; KG: Körpergewicht</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Nutzen</p> <p>Für die Endpunkte behandelte Blutungen und Gelenkblutungen (annualisierte Blutungsraten) ergaben sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Die Unterschiede des Vorher-nachher-Vergleiches aus den zusammengeführten Daten von HAVEN 3 und der NIS sind zwar statistisch signifikant, aber in der Effektstärke nicht ausreichend, um eine Überlegenheit der Behandlung mit Emicizumab zu belegen.</p> <p>Es liegen keine Daten bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die einen validen Vergleich zwischen den zu bewertenden Interventionen zuließen. In der Studie HAVEN 3 war</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Routineprophylaxe mit Emicizumab nicht besser als unter der anlassbezogenen Bedarfsgabe von FVIII-Präparaten.																																				
IQWiG Dossier- bewertung S. 11; Dossier pU Modul 4A S. 76–82	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="300 836 1191 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 836 622 874">Studie</th> <th colspan="2" data-bbox="622 836 981 874">HAVEN 3</th> <th data-bbox="981 836 1191 874">SPINART</th> </tr> <tr> <th data-bbox="300 874 622 912">Studiendauer</th> <th colspan="2" data-bbox="622 874 981 912">6 Monate</th> <th data-bbox="981 874 1191 912">3 Jahre</th> </tr> <tr> <th data-bbox="300 912 622 1091" rowspan="2">Endpunkt</th> <th data-bbox="622 912 801 1043">Emicizumab 1,5 mg/kg 1 x wöchentlich (N = 36)</th> <th data-bbox="801 912 981 1043">Emicizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (N = 35)</th> <th data-bbox="981 912 1191 1043">Routineprophy- laxe mit FVIII- Präparaten (N = 42)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="622 1043 801 1091">n (%)</th> <th data-bbox="801 1043 981 1091">n (%)</th> <th data-bbox="981 1043 1191 1091">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1091 622 1129">UE</td> <td data-bbox="622 1091 801 1129">34 (94,4)</td> <td data-bbox="801 1091 981 1129">30 (85,7)</td> <td data-bbox="981 1091 1191 1129">17 (42)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1129 622 1200">häufigste UE, die bei mind. 5 % der Patienten auftraten</td> <td data-bbox="622 1129 801 1200"></td> <td data-bbox="801 1129 981 1200"></td> <td data-bbox="981 1129 1191 1200">*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1200 622 1270">Reaktion an der Injektionsstelle</td> <td data-bbox="622 1200 801 1270">9 (25)</td> <td data-bbox="801 1200 981 1270">7 (20)</td> <td data-bbox="981 1200 1191 1270"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1270 622 1340">Infektion der oberen Atemwege</td> <td data-bbox="622 1270 801 1340">4 (11)</td> <td data-bbox="801 1270 981 1340">4 (11)</td> <td data-bbox="981 1270 1191 1340"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1340 622 1369">Nasopharyngitis</td> <td data-bbox="622 1340 801 1369">2 (6)</td> <td data-bbox="801 1340 981 1369">6 (17)</td> <td data-bbox="981 1340 1191 1369"></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	HAVEN 3		SPINART	Studiendauer	6 Monate		3 Jahre	Endpunkt	Emicizumab 1,5 mg/kg 1 x wöchentlich (N = 36)	Emicizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (N = 35)	Routineprophy- laxe mit FVIII- Präparaten (N = 42)	n (%)	n (%)	n (%)	UE	34 (94,4)	30 (85,7)	17 (42)	häufigste UE, die bei mind. 5 % der Patienten auftraten			*	Reaktion an der Injektionsstelle	9 (25)	7 (20)		Infektion der oberen Atemwege	4 (11)	4 (11)		Nasopharyngitis	2 (6)	6 (17)		<p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p> <p>Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.</p>
Studie	HAVEN 3		SPINART																																		
Studiendauer	6 Monate		3 Jahre																																		
Endpunkt	Emicizumab 1,5 mg/kg 1 x wöchentlich (N = 36)	Emicizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (N = 35)	Routineprophy- laxe mit FVIII- Präparaten (N = 42)																																		
	n (%)	n (%)	n (%)																																		
UE	34 (94,4)	30 (85,7)	17 (42)																																		
häufigste UE, die bei mind. 5 % der Patienten auftraten			*																																		
Reaktion an der Injektionsstelle	9 (25)	7 (20)																																			
Infektion der oberen Atemwege	4 (11)	4 (11)																																			
Nasopharyngitis	2 (6)	6 (17)																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arthralgie	7 (19)	6 (17)		
	Kopfschmerzen	3 (8)	4 (11)		
	Influenza	1 (3)	3 (9)		
	SUE	1 (2,8) ^a	3 (8,6) ^b	3 (7) ^c	
	Abbruch wegen UE	0	1 (2,9)	0	
	<p>KG: Körpergewicht; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl der Patienten mit mind. einem UE; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE *keine der UE trat in $\geq 5\%$ der Patienten auf; a: „device loosening“ (Lockerung eines künstlichen Fußgelenks); b: Nasenbluten, Oberschenkelfraktur, Putamenblutung/zerebrale Blutung; c: Appendizitis, verlagertes Zahn, Infektion in Verbindung mit einem Kniegelenksersatz, Migräne, Suizidgedanken</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Schaden</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer der Studien HAVEN-3 und SPINART eine Auswertung der unerwünschten Ereignisse und eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens in der Gesamtschau nicht möglich ist.</p> <p>Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass in den Zulassungsstudien zu Emicizumab (HAVEN 1, HAVEN 2 und HAVEN 3) grundsätzlich ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gezeigt wurde (9;12). Aus den vorgelegten Studiendaten ergibt sich aus Sicht der AkdÄ kein neues Signal, das Sicherheitsbedenken erzeugt.</p> <p>In der HAVEN-3-Studie waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 25 % der Patienten zu beobachten, die Emicizumab wöchentlich erhielten. Diese Rate ist nicht unerheblich. Auch die Rate an Arthralgien, Kopfschmerzen und Infektionen des oberen Respirationstraktes waren mit 19 % der Patienten recht hoch</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(9). Zudem ist es unklar, wie sich die Verträglichkeit zwischen den drei möglichen Dosierungsregimen der Erhaltungsdosis von entweder 1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich, 3 mg/kg KG alle zwei Wochen oder 6 mg/kg KG alle vier Wochen unterscheidet. In der HAVEN-3-Studie war die Inzidenz bestimmter UE bzw. von schwerwiegenden UE (SUE) in beiden Emicizumab-Armen (1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich vs. 3 mg/kg KG alle zwei Wochen) z. T. numerisch deutlich unterschiedlich (Tabelle 3).</p> <p>Ob Emicizumab mit einer Dauerprophylaxe mit FVIII-Präparaten hinsichtlich seiner Verträglichkeit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A vergleichbar ist, lässt sich anhand der vorgelegten Daten nicht sicher bewerten.</p>	
	<p><u>Klinische Aspekte</u></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 zur Folge haben und Knorpeldegeneration sowie Schädigung der Knochenstruktur verursachen können.</p> <p>Emicizumab, ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der sowohl an den Gerinnungsfaktor IXa als auch an den Gerinnungsfaktor X bindet, diese dadurch aktiviert und so die FVIII-Wirkung nachahmt,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden dankend zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist ein interessantes neues Therapieprinzip, das theoretisch das Potenzial für eine Behandlungsverbesserung birgt, die durchaus patientenrelevant sein kann. Die einfachere Handhabung (subkutane Gabe von Emicizumab 1 x pro Woche bzw. sogar 1 x pro Monat gegenüber der bisherigen intravenösen Gabe von FVIII-Präparaten alle zwei bis drei Tage) ist aus klinischer Sicht ein nicht zu vernachlässigender Vorteil. Dieser müsste sich allerdings in belastbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten widerspiegeln. Zudem ist auch zu bedenken, dass bei der Anwendung von Emicizumab die Problematik der Hemmkörperentwicklung gegen FVIII entfällt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 17; Dossier pU Modul 4A S. 206– 211</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der FVIII-Prophylaxe für Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) erfolgt durch den pU auf Basis des Vergleichs der Studien NIS und HAVEN 3. Aufgrund dieser Ergebnisse postuliert der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit beträchtlichen Effekten bei der Reduktion jeglicher Blutungsrate.</p> <p>Emicizumab wurde für Patienten mit schwerer Hämophilie A aufgrund der Daten der HAVEN-3-Studie zugelassen. In der Studie hatten über 98 % unter Emicizumab keine behandlungsbedürftige Blutung und 56 % bzw. 60 % gar keine Blutung. Emicizumab erscheint damit als potenzielle, <i>subkutan</i> zu verabreichende Alternative zur intravenösen Therapie mit FVIII-Präparaten. Anhand der vorgelegten Daten lässt sich allerdings kein Zusatznutzen ableiten.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt daher dem IQWiG in folgenden Punkten zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Vorher-nachher-Vergleich des pU kann nicht berücksichtigt werden, da er gegenüber dem (vom pU nicht herangezogenen) adjustierten indirekten Vergleich eine klar geringere „Beweiskraft“ hat. • Der adjustierte indirekte Vergleich zeigt für Blutungen insgesamt und für Gelenkblutungen keine signifikanten Unterschiede. Ob solche bei anderen Endpunkten vorliegen (v. a. gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist anhand der vorliegenden Daten nicht zu beurteilen. • Für die Bewertung der Verträglichkeit von Emicizumab liefert auch der adjustierte indirekte Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer keine ausreichenden Daten. Eine bessere Verträglichkeit von Emicizumab ist aus den verfügbaren Daten zumindest nicht erkennbar – möglicherweise aufgrund der nicht ausreichenden Erfassung in der SPINART-Studie. Damit ist auch eine Risiko-Nutzen-Abwägung für Emicizumab nicht abschließend möglich. <p>Aus Sicht der AkdÄ ist nicht nachvollziehbar, warum der pU für die Nutzenbewertung von Emicizumab in dieser Indikation, bei der im Unterschied zur Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern andere Voraussetzungen vorliegen, auf einen aussagekräftigen direkten randomisierten Vergleich verzichtet hat. Vom Aufwand her (bez. Laufzeit, Patientenzahl etc.) wäre ein solcher vom pU ohne Weiteres durchführbar und deshalb zu fordern. Eine Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr sollte dabei sichergestellt werden.</p> <p>Die AkdÄ geht davon aus, dass für diesen neuen Therapieansatz mit Emicizumab ein Zusatznutzen belegt werden könnte. Indirekte</p>	<p>(intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.</p> <p><i>Adjustierter, indirekter Vergleich</i></p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.</p> <p>Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweise sprechen für einen möglichen Zusatznutzen (weniger Blutungen, einfachere Anwendung der subkutanen Injektion). Grundsätzlich hat Emicizumab aufgrund seiner pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften das Potenzial, die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A zu verbessern. Dies muss aber in einem direkten Vergleich zwischen Emicizumab und einer Dauerprophylaxe mit FVIII-Präparaten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A gezeigt werden.</p> <p>Der Zusatznutzen von Emicizumab ist daher aus Sicht der AkdÄ im Vergleich zur ZVT nicht belegt.</p>	<p>und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Emicizumab für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper aufgrund der vorliegenden Daten nicht belegt.</p>	<p>Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.</p> <p>Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p> <p>Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätspunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

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. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs - Hämophilie A, schwere: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=de&Expert=169802. Letzter Zugriff: 24. Juni 2019.
4. Paul-Ehrlich-Institut: Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>. Letzter Zugriff: 24. Juni 2019.
5. Roche Pharma AG: Fachinformation "Hemlibra[®] 30 mg/ml Injektionslösung, HembliBra[®] 150 mg/ml Injektionslösung". Stand: März 2019.
6. European Medicines Agency (EMA): Hemlibra[®] - Emcizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 24. Juni 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, EMA/125963/2019. London, 31. Januar 2019.
7. Österreichische Hämophiliegesellschaft (ÖHG): Leitlinie Hämophiliebehandlung in Österreich: http://bluter.at/joomla/new_site/images/download/haemophilie_leitlinien.pdf (letzter Zugriff: 24. Juni 2019). Stand: Januar 2015.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 305 Therapie von Hämophilie-Patienten - Auftrag A13-07 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf (letzter Zugriff: 24. Juni 2019). Köln, Stand: 28. Mai 2015.
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-818.
10. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT 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: 1119-1127.
11. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT 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* 2013; 11: 1119–27). *J Thromb Haemost* 2014; 12: 119-122.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Efficacy of emicizumab (Hämophilie A), Nr. 642, A18-20, Version 1.0, Stand: 27.06.2018. Berlin, Stand 23. Juli 2018.

5.9 Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	09.07.2019
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 und Berechtigung zur Stellungnahme:</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Emicizumab (Dossierbewertung A19-26) gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), die am 17.06.2019 veröffentlicht wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019).</p> <p>Die Verantwortung für diese Bewertung liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird durch den G-BA zur Anhörung gestellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.</p> <p>Emicizumab ist indiziert zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper (Roche Pharma AG, 2019). Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Gemäß den Vorgaben des G-BA sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Mit dem Wirkstoff Efmoroctocog alfa (Elocta[®]) vertreibt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH in Deutschland ein rekombinantes, Halbwertszeit-verlängertes Faktor-VIII-Präparat, welches zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A Patienten an allen Altersklassen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugelassen ist (Swedish Orphan Biovitrum GmbH, 2019). Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im folgenden Sobi genannt) beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Emicizumab, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der Hämophilie A von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Als Ergebnis der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG: <i>„Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab vorgelegt. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i> (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019)</p>	
<p>Stellungnahme zu weiteren methodischen Aspekten:</p> <p><u>Verbrauch und Jahrestherapiekosten</u></p> <p>Sobi hält die Darstellung der Jahresverbrauchsspannen in der Nutzenbewertung des IQWiG sowie die damit zusammenhängende Spruchpraxis des G-BA in zurückliegenden Verfahren in der Hämophilie für nicht plausibel. Durch die Spruchpraxis des G-BA werden Jahrestherapiekosten angenommen, die in der Versorgungsrealität nicht unter einer Prophylaxe-Therapie von Hämophilie-A-Patienten ohne Hemmkörper auftreten. Sobi bittet das IQWiG und den G-BA dies in zukünftigen Nutzenbewertungsverfahren zu berücksichtigen, da sich ansonsten für Halbwertszeit-verlängerte Gerinnungsfaktoren falsch</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2019).</p> <p>Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Emicizumab sowie der Wirkstoffe (Faktor VIII-Präparate) der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigt wird. Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (unter 1 bis unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 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</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hohe Jahrestherapiekosten ergeben würden.	<p>das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen von 85,0 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen²⁰. Für das zugrundeliegende Durchschnittsgewicht (kg) in der jeweiligen männlichen Altersgruppe wurde der Mittelwert der Altersgruppe verwendet: von 12 bis unter 18 Jahren beträgt dieser von 61,8 kg, von 6 bis unter 12 Jahren 32,7 kg und von unter 1 Jahr bis unter 6 Jahren 15,1 kg.</p> <p>Damoctocog alfa pegol und Rurioctocog alfa pegol sind erst ab 12 Jahren zugelassen.</p> <p>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p> <p>Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.</p> <p>Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1.686 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1.000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- VIII.</p>

²⁰ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

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.9	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt: „<i>Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen</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 Sobi stellt sich insbesondere die Frage, in welchem Maße Blutungen in der Studie HAVEN 3 zusätzlicher Medikation bedurften, also inwiefern sich behandelte von unbehandelten Blutungen unterscheiden bzw. welche Kriterien zur Unterscheidung angewandt wurden. Weiterhin bleibt die Frage offen, inwiefern die teilnehmenden Studienzentren der HAVEN 3 Studie hierbei einheitliche, standardisierte Vorgaben verfolgt haben, was Grundlage für eine valide Auswertung des primären Endpunktes sein sollte.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p>

<p>Seite 30 Und Seite 34 Tabelle 9</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>„Der pU ermittelt für Emicizumab Arzneimittelkosten pro Patient in Höhe von 130 005,16 € bis 150 640,33 € (Alter unter 6 Jahre), 260 010,33 € bis 298 392,54 € (Alter ab 6 bis unter 12 Jahre), 483 082,08 € bis 520 020,65 € (Alter ab 12 bis unter 18 Jahre) sowie 630 834,19 € bis 670 660,98 € (Erwachsene). Für die Altersgruppe ab 12 bis unter 18 Jahre überschätzt der pU die Untergrenze der Arzneimittelkosten. Die anderen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Emicizumab sind plausibel.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sowohl die Roche Pharma AG in Modul 3 des eingereichten Dossiers zur Nutzenbewertung (Roche Pharma AG, 2019b), als auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung vernachlässigen die Initialdosis von Hemlibra®. In der Fachinformation zu Hemlibra heißt es: „Die empfohlene, als 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).“ (Roche Pharma AG, 2019).</p> <p>Lässt man diese Initialdosis unberücksichtigt, so ergibt sich eine systematische Unterschätzung der Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr.</p> <p>Diese systematische Unterschätzung spiegelt sich in der Tabelle 9 der Nutzenbewertung:</p>	<p>Generell bleiben initiale Induktionsschemata, für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.</p>
--	---	---

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Emicizumab	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, davon		Für die Altersgruppe ab 12 bis unter 18 Jahre überschätzt der pU die Untergrenze. Die weiteren Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter unter 6 Jahre	130 005,16–150 640,33	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	260 010,33–298 392,54	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	483 082,08–520 020,65	
	Erwachsene	630 834,19–670 660,98	

Wie bereits angemerkt, stellt sich darüber hinaus die Frage, in welchem Maße Blutungen in der Studie HAVEN 3 zusätzlicher Medikation bedurften und diese als zusätzliche Ausgaben in die Kostenbetrachtung einfließen müssten.

Literaturverzeichnis

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (02. 07 2019). IQWiG Berichte - Nr. 779 Emicizumab (Hämophilie A) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Von Gemeinsamer Bundesausschuss: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2992/2019-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-426.pdf abgerufen

Roche Pharma AG. (2019). Fachinformation Hemlibra®.

Roche Pharma AG. (2019b). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Emicizumab (Hemlibra®) Modul 3. Von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2991/2019-03-15_Modul3A_Emicizumab.pdf abgerufen

Swedish Orphan Biovitrum GmbH. (2019). Fachinformation Elocta®.

Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH

5.10 Stellungnahme DGHO, GTH

Datum	8. Juni 2019
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 zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses neuen Arzneimittels in der Therapie und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Hämophilie A. Die Zulassung bestand bisher nur für Patienten mit Hämophilie A und einem inhibierenden Antikörper gegen den Faktor VIII. Emicizumab wurde jetzt zugelassen zur Blutungsprophylaxe bei Patienten aller Altersgruppen mit schwerer Hämophilie A, auch ohne Faktor-VIII-Antikörper. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate festgelegt, die als Routineprophylaxe eingesetzt werden. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge 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="147 978 1323 1201"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe n</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, plasmatisch oder rekombinant</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td></td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab in der Blutungsprophylaxe bei Patienten 	Subgruppe n	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	FVIII-Präparate, plasmatisch oder rekombinant	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In</p>
Subgruppe n			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
Keine	FVIII-Präparate, plasmatisch oder rekombinant	nicht quantifizierbar		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>mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper ist HAVEN 3, eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit mehreren Studienarmen. Relevant sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich von zwei verschiedenen Emicizumab-Dosierungen versus einer FVIII-Therapie bei Bedarf, d. h. nur im Fall einer Blutung ○ Intraindividuelle Vergleich von Patienten mit einer Prophylaxe mit Emicizumab, die vorher im Rahmen einer Beobachtungsstudie eine Prophylaxe mit FVIII-Präparaten erhalten haben. <ul style="list-style-type: none"> • Die Emicizumab-Prophylaxe führt erwartungsgemäß gegenüber einer Therapie bei Bedarf zu einer sehr niedrigen Blutungsrate (Hazard Ratio 0,05 bzw. 0,06). • Die Emicizumab-Prophylaxe führt gegenüber der Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten zu einer signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate und einer Steigerung der Rate von Patienten ohne Blutungen. • Die annualisierten Blutungsraten liegen in den Emicizumab-Armen bei etwa 2,6. • Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. • Die Prophylaxe mit Emicizumab erfolgt subkutan, Faktor VIII wird intravenös appliziert. <p>Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten von der Methodik der Nutzenbewertung. Die vorliegenden Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Emicizumab. Die hier angewandten Studiendesigns erlauben aber keine Quantifizierung eines Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber einer Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten und insbesondere nicht gegenüber Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten, die immer häufiger zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie eingesetzt werden.</p>	<p>der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.</p> <p>[...]</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
<p>2. Einleitung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers</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>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 Hemmkörpertiter. Bei den Erwachsenen lag der Anteil mit Hemmkörper-Aktivität bei 4,2%, der relative Anteil mit hohem Hemmkörpertiter bei 35% [2].</p>	<p>werden zur Kenntnis genommen.</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</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden dankend 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>Blutungen z. B. in große Gelenke.</p> <p>Die größten Probleme bei der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A sind die die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5] und die Compliance der Patienten, auch in schwierigen Lebensphasen. Die kumulative Inzidenz von Alloantikörpern 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]. Compliance ist entscheidend für die Wirksamkeit der Prophylaxe. Längere Abstände der Prophylaxe bieten die Gelegenheit einer größeren „Medizin“-Unabhängigkeit, sowohl im privaten als auch im beruflichen Umfeld.</p> <p>Emicizumab wurde zuerst bei Patienten für die Prophylaxe und Therapie von Patienten mit Hämophilie A und Alloantikörpern entwickelt. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII.</p> <p>Nach der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie wurde dieser Antikörper jetzt auch zur Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII <1%) ohne Hemmkörper zugelassen. Basis waren Studien zum Vergleich der Wirksamkeit gegenüber bzw. im intraindividuellen Vergleich. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern</p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 1300 315 1386">Studie / Quellen</th> <th data-bbox="315 1300 461 1386">Patienten</th> <th data-bbox="461 1300 535 1386">N¹</th> <th data-bbox="535 1300 701 1386">Kontrolle</th> <th data-bbox="701 1300 920 1386">Neue Therapie</th> <th data-bbox="920 1300 1122 1386">Annualisierte Blutungsrate</th> <th data-bbox="1122 1300 1339 1386">null Blutungen (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" data-bbox="138 1386 1339 1386"> </td> </tr> </tbody> </table>		Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate	null Blutungen (%)							
Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate	null Blutungen (%)									

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)	
HAVEN 3 Mahlangu, 2018 [7] Dossier	Alter ≥ 12 Jahre	54	keine Prophylaxe	Emicizumab 1,5mg/kg KG wöchentlich	47,58 vs 2,52⁵ 0,05⁶ p<0,0001		
		53	keine Prophylaxe	Emicizumab 3,0mg/kg KG zweiwöchentlich	47,58 vs 2,65 0,06⁶ p<0,0001		
HAVEN 3 (Arm D) Dossier	alle	48	FVIII Prophylaxe	Emicizumab 3,0mg/kg KG für 4 Wochen, gefolgt von 1,5mg/kg KG wöchentlich	4,8 vs 1,5 0,32 P<0,001		
	zulassung s-konform ⁷	22	FVIII Prophylaxe	Emicizumab 3,0mg/kg KG für 4 Wochen, gefolgt von 1,5mg/kg KG wöchentlich	4,58 vs 2,61 0,57 p=0,0197	31,8 vs 40,9	

¹N – Anzahl Patienten, ⁵ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁶ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁷ therapietreu in Bezug auf Dosis und Frequenz der Prophylaxe;

Emicizumab wird subkutan appliziert.

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 festgelegt. Das entspricht dem aktuellen Standard. Allerdings sind in den letzten Jahren mehrere Präparate mit längerer Halbwertszeit auch für Patienten mit Hämophilie A zugelassen worden. Zur Frage des Zusatznutzens neuer Hämophilie-Präparate in Bezug auf Wirksamkeit <u>und</u> auf höhere Lebensqualität durch längere Applikationsintervalle ist auch ein Vergleich mit einem oder mehreren der neuen, Halbwertszeit-verlängerten Präparate sinnvoll.</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
	<p>4.2. Studien</p> <p>Basis des Dossiers ist HAVEN 3, eine offene, internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. HAVEN 3 besteht aus 4 Armen (Arm A – D). Die Arme A, B und vergleichen eine bedarfsorientierten FVIII-Therapie (Arm C) mit zwei unterschiedlichen Dosierungen von Emicizumab (Arm A und B). Die Randomisierung erfolgt 1:2:2. Datenschnitt war Februar 2018. Die Daten aus HAVEN 3 sind in</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber</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>einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. HAVEN 3 enthielt einen weiteren Arm D, in dem Patienten aus der NIS BH29768, die >80% der Beobachtungszeit in Bezug auf Dosis und Dosierungsintervall zulassungskonform behandelt worden waren, konsekutiv mit Emicizumab behandelt wurden. Methodik war der intraindividuelle Vergleich.</p> <p>Daten eines direkten, randomisierten Vergleichs von Emicizumab versus Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten liegen nicht vor.</p>	<p>der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.</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 Hämophilie-A-Patienten.</p>	<p><i>Adjustierter, indirekter Vergleich</i></p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für</p>
	<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 	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> - 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>In den randomisierten Emicizumab-Armen B und C liegt die annualisierte Blutungsrate viel niedriger als im Bedarfsarm C. Auch im intraindividuellen Vergleich liegt die annualisierte Blutungsrate niedriger unter Emicizumab als unter der vorherigen Therapie mit FVIII-Präparaten. Die Rate der selektierten, formal therapietreuen Patienten mit einer Faktor VIII-Phylaxe ohne Blutungen ist im Emicizumab-Arm höher (31,8 vs 40,9). Diese Daten wurden in einer Beobachtungsstudie vor Einschluss in HAVEN 3 erhoben.</p> <p>Die annualisierte Blutungsrate liegt in den drei Emicizumab-Armen mit 2,52 – 2,65 konstant niedrig. Das deutet daraufhin, dass auch die längeren, zweiwöchentlichen Prophylaxe-Intervalle eine hohe Wirksamkeit haben.</p>	<p>den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.</p> <p>Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf</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. 3. 3. Lebensqualität</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS erfasst, Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Haem-A-QoL erfasst. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>	<p>eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.</p> <p>Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in</p>
	<p>4. 3. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. Am häufigsten traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Es trugen keine thrombotischen Komplikationen auf. Ebenfalls wurden keine Anti-Emicizumab-Antikörper nachgewiesen, auch keine Faktor VIII-Hemmkörper.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht fokussiert auf die methodischen Aspekte der Studien, vor allem auf den intraindividuellen und auf den indirekten Vergleich. Eine Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen fehlt in dem Bericht.</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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Emicizumab ist ein spannendes, neues Präparat, das erstmalig eine subkutane Blutungsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A möglich macht. Dieser bispezifische Antikörper bindet gleich an den aktivierten Faktor IX und an Faktor X, und überbrückt damit die defiziente FVIII-Produktion von Patienten mit Hämophilie A. Die einmal wöchentliche oder einmal zweiwöchentliche Gabe ist relativ komfortabel im Vergleich zur bisher erforderlichen intravenösen Therapie und Prophylaxe.</p> <p>Emicizumab war bisher zugelassen für die Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie und war in der frühen Nutzenbewertung des G-BA mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet worden.</p> <p>Jetzt wurde die Zulassung auf Patienten ohne Hemmkörper erweitert. Basis ist HAVEN 3 mit zwei relevanten Vergleichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Emicizumab-Prophylaxe in zwei verschiedenen Dosierungen versus einer FVIII-Substitution bei Bedarf. Hier zeigt sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Emicizumab. Jedoch sind die Arme nicht gleichwertig. Eine Therapie bei Bedarf ist vom Ansatz her nicht mit einer Prophylaxe vergleichbar. Die Prophylaxe mit Faktor VIII ist heute das Standardvorgehen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. 	<p>Übereinstimmung mit der Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.</p> <p>Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu</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>- Intraindividueller Vergleich mit FVIII-Präparaten versus Emicizumab. Auch hier zeigt sich ein positiver Effekt von Emicizumab. Dieser Vergleich kommt einer randomisierten Studien im Ansatz näher, da die individuelle Blutungsneigung bei Patienten mit schwerer Hämophilie A relativ konstant ist. Allerdings wurde keine einheitliche Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten definiert.</p> <p>Weiterhin ist die Beurteilung des Zusatznutzens von neuen Präparaten zur Blutungsprophylaxe bei schwerer Hämophilie A schwierig. 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 in den Armen A – C der Studien HAVEN 3 zum Vergleich von Prophylaxe versus Therapie bei Bedarf.</p> <p>Erforderlich zur belastbaren Bewertung des Zusatznutzens sind randomisierte Prophylaxe-Studien zum Vergleich von Emicizumab mit prophylaktisch applizierten, Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten</p>	<p>Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p> <p>Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt</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)
	bei Patienten mit Hämophilie A.	es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der

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>unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 5. 6. 2018. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317)
6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
7. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)

5.11 Stellungnahme Grifols Deutschland GmbH

Datum	05.07.2019
Stellungnahme zu	Emicizumab / Hemlibra®
Stellungnahme von	<i>Grifols Deutschland GmbH Steffen Mager Colmarer Str. 22 60528 Frankfurt am Main</i>

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.06.2019 hat der G-BA die Dossierbewertung A19-26 des IQWiG zu Emicizumab (Hemlibra[®]) veröffentlicht.</p> <p>Dabei handelte es sich um eine erneute Bewertung von Emicizumab aufgrund einer Indikationserweiterung. Das in diesem Verfahren bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Hemlibra[®] wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra[®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“</p> <p>Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:</p> <p>„Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe.“</p> <p>In der Dossierbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber prophylaktisch angewendeten plasmatischen oder rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten nicht belegt werden konnte.</p> <p>Die Roche Pharma AG hat für die Nutzenbewertung von Emicizumab die Zulassungsstudien HAVEN 3 und BH29768 herangezogen. In HAVEN 3 wurde die Wirksamkeit zwischen Patienten mit prophylaktischer Emicizumab-Behandlung und Patienten ohne Prophylaxe, die nur bei Bedarf mit Faktor-VIII behandelt wurden, verglichen. Zusätzlich wurde in einem Vorher-Nachher-Vergleich die Wirksamkeit der Prophylaxe mit Emicizumab, erhoben in der Studie HAVEN 3, mit der vorangegangenen prophylaktischen Faktor-VIII-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung verglichen, die in der nicht-interventionellen Studie BH29768 erhoben wurde.</p> <p>Die Roche Pharma AG nutze für die Herleitung des Zusatznutzens primär die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs und legte daher keine direkt vergleichende Studie vor, die Emicizumab mit prophylaktisch eingesetzten plasmatischen oder rekombinanten Faktor-VIII-Präparate vergleicht.</p> <p>Dieses Vorgehen wird von der Grifols Deutschland GmbH als grundsätzlich schlüssig eingeschätzt, da dieser Vorher-Nachher-Vergleich die Evidenz der „best verfügbaren Evidenzstufe“ darstellt, die nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist. Das IQWiG hält den von der Roche Pharma AG vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens allerdings für ungeeignet. Es erklärt dies dadurch, dass die Studienbedingungen von HAVEN 3 und BH29768 nicht vergleichbar sind und die Unterschiede in den Blutungsendpunkten zu gering sind, als dass sie nicht allein durch diese unterschiedlichen Studienbedingungen erklärbar wären.</p> <p>Aufgrund dieser methodischen Limitationen des Vorher-Nachher-Vergleichs ist das IQWiG der Ansicht, dass ein adjustierter indirekter Vergleich prinzipiell besser geeignet wäre, den Effekt von Emicizumab auf die Blutungshäufigkeit im Vergleich zu Faktor-VIII-Präparaten abzuschätzen. Dieser wird in der vorliegenden Dossierbewertung vom IQWiG berechnet. Das IQWiG zieht dazu die Zulassungsstudie HAVEN 3 sowie die Studie SPINART heran, in der die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten mit der Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen wurde. Die Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten dient dabei als Brückenkomparator.</p> <p>Das Ergebnis dieses indirekten Vergleiches ergab, dass für die</p>	<p>nicht vergleichbar seien.</p> <p><i>Adjustierter, indirekter Vergleich</i></p> <p>Aus Sicht des G-BA ist die Vergleichbarkeit der relevanten Studienpopulationen hinreichend gegeben, so dass der indirekte Vergleich für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten durch das IQWiG durchgeführte adjustierte, indirekte Vergleich erfolgte über einen Brückenkomparator, bestehend aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diesem indirekten Vergleich liegen für Emicizumab die Studie HAVEN 3 sowie für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten die Studie SPINART zu Grunde, die nachfolgend kurz beschrieben werden.</p> <p>Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm. In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$) eingeschlossen. Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche (Arm A), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen (Arm B) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (Arm C) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet.</p>

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkte „behandelte Blutungen“ und „Gelenkblutungen“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten bestehen.</p> <p>Die Grifols Deutschland GmbH sieht das Ergebnis des indirekten Vergleichs als plausibel und nachvollziehbar an, weil die SPINART-Studie zeigt, dass die prophylaktische Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten das Blutungsrisiko von Hämophilie A Patienten minimieren und das Auftreten von spontanen oder traumatischen Blutungen erheblich reduzieren kann. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten können Blutungen sogar vollständig verhindert werden.</p> <p>Da Faktor-VIII-Präparate bereits seit Jahrzehnten eingesetzt werden, ist ihr Wirkmechanismus in der medizinischen Wissenschaft im Detail bekannt und ihr therapeutischer Nutzen bereits ausreichend belegt. Durch die lange Erfahrung mit dem Einsatz von Faktor-VIII-Präparaten lässt sich ihr Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie der Faktor-VIII-Spiegel, der erforderlich ist, um Blutungen bei Patienten effektiv zu verhindern, im Therapiealltag eindeutig abschätzen.</p> <p>Die Grifols Deutschland GmbH ist daher der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Faktor-VIII-Präparaten in Bezug auf die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mindestens als gleichwertig im Vergleich zu Emicizumab anzusehen ist.</p>	<p>Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen.</p> <p>Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten überwiegend im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Die Behandlung im Routineprophylaxe-Arm umfasste eine 3-mal wöchentliche Applikation von Faktor-VIII-Präparaten mit einer Dosierung von 25 Internationale Einheiten (IE) pro Kilogramm Körpergewicht; Dosisanpassungen waren möglich. Die Bedarfsbehandlung fand nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation statt. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach 1 Jahr Behandlung.</p> <p>Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien war bezüglich Patientencharakteristika zu Baseline sowie im Hinblick auf die annualisierten Blutungsraten (ABR) des Brückenkomparators ausreichend gegeben. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus (UE-Raten der potenziell relevanten Studien im Brückenkomparator-Arm: Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>UEs betroffen vs. in Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen), so dass der indirekte Vergleich ausschließlich Aussagen für die auf ein Jahr normiert (annualisiert) ausgewerteten Blutungsraten zulässt, während aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern keine verwertbare Auswertung unerwünschter Ereignisse möglich ist.</p> <p>Die Ergebnisse des adjustierten, indirekten Vergleichs zu Blutungsereignissen konnten zur Abschätzung der Unterschiede in den annualisierten Blutungsraten berücksichtigt werden. Diese zeigen weder für alle behandelten Blutungen, noch für behandelte Gelenkblutungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Prophylaxe mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat. Diese Daten zu Blutungsraten lassen jedoch ausschließlich Aussagen zur Morbidität zu.</p> <p>Die vorliegenden, verwertbaren Daten zu Blutungsereignissen allein erlauben in der Gesamtschau keine hinreichende Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches keine methodisch geeigneten Auswertungen für Nebenwirkungen zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind weder für die Kategorie der Lebensqualität, noch für weitere Morbiditätsendpunkte oder für die Mortalität verwertbare Daten vorhanden.</p> <p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der</p>

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Grifols 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.12 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.07.2019
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 17. Juni 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Emicizumab (Hemlibra®) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Im neuen Anwendungsgebiet wird Emicizumab angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Das Arzneimittel kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest: plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII - Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Abweichend zu der Einschätzung des Herstellers stuft das IQWiG die verfügbaren Studien (HAVEN-3 und SPINART) als hinreichend ähnlich hinsichtlich der annualisierten Blutungsraten für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ein. Aus dem berechneten indirekten Vergleich leitet das IQWiG jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede ab.</p> <p>Den vom Hersteller vorgelegten Vorher-nachher-Vergleich stuft</p>	<p>Die einführenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das IQWiG im Gegensatz zum Hersteller als ungeeignet ein.	
<p>Ausschluss der Ergebnisse aus dem Vorher-nachher-Vergleich unverhältnismäßig</p> <p>Den vom Hersteller vorgelegten den intraindividuellen Vorher-nachher-Vergleich (anhand der Studien BH29768 und HAVEN 3) stuft das IQWiG als ungeeignet ein. Ursächlich hierfür sei laut IQWiG, dass die Studie HAVEN 3 unter kontrollierten Studienbedingungen, während die Studie BH29768 bei einer unkontrollierten Beobachtung durchgeführt wurde. Auch die vom Hersteller vorgelegte Teilpopulation mit Patienten, die über den gesamten Dokumentationszeitraum therapietreues Verhalten vorweisen konnten, sei laut IQWiG nicht geeignet, um Patienten mit einer adäquaten Routineprophylaxe hinreichend sicher zu identifizieren. Zugleich seien die gezeigten Vorteile bei Blutungsendpunkten nicht groß genug sind, als dass sie nicht durch die unterschiedliche Studienbedingungen erklärbar wären.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist der Ausschluss der Ergebnisse aus dem intraindividuellen Vorher-nachher-Vergleich unverhältnismäßig. Der intraindividuelle Vergleich erfolgte bei Patienten unter den Bedingungen einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie und einer anschließenden interventionellen Studie. Zusätzlich stellt der Hersteller bei einer Teilpopulation sicher, dass sie über den gesamten Dokumentationszeitraum therapietreues Verhalten vorweisen konnten. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG die Studienbedingungen für soweit wenig ähnlich einstuft, dass die Ergebnisse in Gänze</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emicizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper ist der Zusatznutzen für Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII <1%) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein (intraindividuelle) Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt. Des Weiteren wurde im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer auch die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien geprüft. In der Gesamtschau kam der pharmazeutische Unternehmer zu dem Ergebnis, dass ein indirekter Vergleich nicht möglich sei, da die Patientenpopulationen nicht vergleichbar seien.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unberücksichtigt bleiben. Zugleich erscheint es unverhältnismäßig, die Ergebnisse angesichts der deutlichen Vorteile bei Blutungsendpunkten nicht zu berücksichtigen.</p>	<p><i>Vorher-Nachher-Vergleich</i></p> <p>Bei dem zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleich handelt es sich um Gegenüberstellungen der Routineprophylaxe mit Emicizumab und der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten für Patienten ≥ 18 Jahre. Dieser intraindividuelle Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 („Vorher“; nicht-interventionelle Studie (NIS)) als auch an der Zulassungsstudie („Nachher“) HAVEN 3 (nicht-randomisierter Arm D) teilgenommen hatten. Aufgrund starker methodischer Limitationen kann dieser intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Vergleichbarkeit des Studiensettings (unkontrollierte Behandlung in NIS vs. kontrollierte Studienbedingungen in HAVEN 3) kann insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit als gegeben eingeschätzt werden. Die ergänzend vorgelegten Auswertungen zu 22 „formal therapietreuen“ Patienten aus der Population von 44 Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche, da eine adäquate Therapie der Patienten mit Hämophilie A im Rahmen der NIS fraglich war. Unter anderem orientieren sich die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Kriterien zur Definition einer „formalen Therapietreue“ für die in der NIS eingesetzten Faktor-VIII-Präparate an der unteren Grenze der Dosierungsempfehlung, so dass nicht hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten ausgegangen werden kann; eine sinnvolle Interpretation der in der NIS beobachteten Blutungsraten ist in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtschau nicht möglich.</p> <p>Demnach kann der intraindividuelle Vergleich für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich, sodass kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.</p>
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig.</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>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

D. 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 23. Juli 2019
von 11.07 Uhr bis 12.16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Caruso

Frau Dr. Kellermann

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

Frau Krug

Frau Dr. Zacharias

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

Herr Mager

Frau Reisinger

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

Herr Dr. Fußler

Herr Dr. Kiencke

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

Frau Dr. Genet

Herr Dr. Moran

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

Herr Dr. Flacke

Herr Dr. Knoerzer

Frau Schlagmüller

Frau Dr. Wagle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Scheumann

Herr Volz

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

Herr Brückmann

Herr Dr. Keßel

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

Herr Hohmann

Herr Dr. van den Boom

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Rascher

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:07 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, mündliche Anhörung im Rahmen der Nutzenbewertung, neues Anwendungsgebiet von Emicizumab, also Hemlibra. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juni 2019, zu der wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer bekommen haben, der Roche Pharma AG, dann von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO und der GTH, sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich Novo Nordisk Pharma GmbH, Shire Deutschland GmbH, Bayer Vital GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, CSL Behring GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und Grifols Deutschland GmbH, ebenso vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Um die Dinge jetzt ordnungsgemäß für das Wortprotokoll festzuhalten, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Ich weise zugleich darauf hin, dass wir wegen des Wortprotokolls darum bitten, dass Sie nachher Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen, und Ihren Namen, die entsendende Institution oder das Unternehmen nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für die Roche Pharma AG, müssten Herr Dr. Flacke, Herr Dr. Knoerzer, Frau Schlagmüller und Frau Dr. Wagle da sein – jawohl. Dann müsste da sein Herr Professor Dr. Mühlbauer für die AkdÄ –jawohl –, außerdem Herr Professor Wörmann für die DGHO und Herr Privatdozent Dr. Klamroth für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung – jawohl.

Jetzt habe ich Herrn Rascher noch nicht gefunden. Ich sehe ihn; ich weiß nur nicht, wo ich ihn hier bei mir auf dem Zettel habe. – Haben wir ihn gar nicht auf der Liste? – Doch, hier haben wir ihn. Die gute Ordnung muss sein. – Herr Rascher von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, seien Sie uns auch willkommen.

Jetzt geht es weiter mit Frau Dr. Caruso und Frau Dr. Kellermann von Bayer Vital – jawohl –, dann Frau Krug und Frau Dr. Zacharias von CSL Behring und Herrn Mager von Grifols; Frau Reisinger ist entschuldigt. Ferner haben wir Herrn Dr. Fußler und Herrn Dr. Kiencke von Novo – jawohl –, dann Frau Dr. Genet und Herrn Dr. Moran von Pfizer.

Weiter haben wir Herrn Dr. Flacke von Roche. – Ihn hatten wir schon. Sie müssen das verzeihen. Ich arbeite jetzt mit zwei Listen, weil sie gestern geändert worden sind. Die Listen, auf denen ich meine Dinge kenntlich gemacht hatte, darf ich jetzt nicht mehr verwenden. In meinem Alter ist man nicht mehr so flexibel, dass man so einfach hin- und herswitchen kann. Das ist altersbedingt. Wenn Sie mal forschen wollen, dann machen Sie mal etwas gegen früh einsetzende Demenz von G-BA-Vorsitzenden, und dann ist das okay.

Damit sind wir bei Frau Scheumann und Herrn Volz von Sanofi, bei Herrn Brückmann und Herrn Dr. Keßel von Shire, dann bei Herrn Hohmann und Herrn Dr. van den Boom von Swedish Orphan und bei Herrn Dr. Rasch vom vfa. – Ist jetzt da hinten noch irgendjemand, der wegen dieser unterschiedlichen Listen nicht aufgerufen worden ist, der sich hier hereingeschlichen hat? – Niemand. Es ist auch noch keiner weggelaufen. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer jetzt zunächst die Möglichkeit geben, einzuführen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, bezogen auf die

Dossierbewertung des IQWiG, darzustellen. Danach würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde gehen. – Wer beginnt? – Frau Wagle, bitte.

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

Emicizumab ist bereits zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hemmkörpern zugelassen und wurde vom G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet. Dieses Jahr erfolgte dann die Zulassung für Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper. In diesem Verfahren befinden wir uns aktuell. Bei diesem Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A handelt es sich um eine Form der Hämophilie, von der in Deutschland etwa 2.000 Menschen betroffen sind. Betroffene haben einen erblich bedingten erheblichen Faktor-VIII-Mangel. Dadurch kommt es zu häufigen Spontanblutungen, und es besteht das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen. Die Therapie der Hämophilie A besteht derzeit noch aus einer lebenslangen intravenösen Substitution von Faktor VIII. Die prophylaktische Behandlung, die bei der schweren Hämophilie A angezeigt ist, bedeutet für den Patienten eine intravenöse Applikation mindestens ein- bis zu dreimal pro Woche. Dennoch treten behandlungsbedürftige Blutungen und damit auch Folgekomplikationen auf.

Emicizumab ist der erste monoklonale Antikörper für die Behandlung der Hämophilie A. Er ersetzt Faktor VIII in der Gerinnungskaskade. Somit stellt er die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder her und ist mit einzigartigem Wirkmechanismus ein bedeutsamer therapeutischer Fortschritt. Unser aktuelles Dossier zeigt auch in dieser zweiten Indikation eindrücklich die Vorteile von Emicizumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard. Das sind hier insbesondere drei Aspekte: Erstens erreicht Emicizumab bei guter Verträglichkeit eine beträchtlich verbesserte Blutungskontrolle durch einen konstanten Wirkspiegel im Vergleich zur Faktor-VIII-Prophylaxe. Zweitens hat Emicizumab kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII und vermeidet damit eine der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Therapiestandards. Drittens reduziert Emicizumab bedeutsam die Therapiebelastung, da es subkutan und nicht intravenös appliziert wird. Außerdem kann das Applikationsintervall von mehrmals wöchentlich bei Faktor VIII auf bis zu einmal pro Monat bei Emicizumab verlängert werden.

Die zentrale Evidenz im Dossier ist der intraindividuelle Vergleich. Intraindividuelle Vergleiche sind speziell in Indikationen wie der Hämophilie A eine geeignete Evidenz, da es sich hier um eine chronische, nicht progrediente Erkrankung handelt. Da der Patient seinen eigenen Vergleich darstellt, ist die bestmögliche Strukturgleichheit gegeben. Unser Vergleich setzt sich aus zwei vorab geplanten Teilen zusammen: Im ersten Schritt erhielten die Patienten eine Faktor-VIII-Prophylaxe. Im Anschluss erfolgte eine Umstellung auf Emicizumab im Rahmen der Zulassungsstudie. Die initiale Faktor-VIII-Therapie war individuell optimiert; dennoch konnte durch Emicizumab die Rate der behandlungsbedürftigen Blutungen weiter um 53 Prozent gesenkt werden.

Was bedeutet das für den Patienten im klinischen Alltag? Durch eine Prophylaxe mit Emicizumab können alle Blutungsraten halbiert werden. Das Risiko für dauerhafte Schäden,

zum Beispiel in Form von Gelenkzerstörungen und Bewegungseinschränkungen, wird klar reduziert. Die Patienten brauchen keine Angst mehr vor Alltagsverletzungen zu haben. Durch die Art und Häufigkeit der Applikation wird die Therapielast der Betroffenen sowie deren Umfelds maßgeblich verringert. Den Patienten wird somit ein normales tägliches Leben in Familie, Schule, Beruf und Sport ermöglicht. Emicizumab bietet so einen verlässlichen Schutz im Alltag.

Abschließend sei noch einmal zusammengefasst: Bei guter Verträglichkeit halbiert Emicizumab alle behandlungsbedürftigen Blutungen im Vergleich zu einer optimierten Prophylaxe mit Faktor VIII nochmals. Emicizumab hat kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII und vermeidet damit eine der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Standards. Zudem senkt Emicizumab die Therapiebelastung: Anstelle der bis zu mehrfach wöchentlichen intravenösen Gabe zeichnet sich Emicizumab durch eine subkutane Applikation und ein deutliches längeres Dosierungsintervall von bis zu einmal im Monat aus. Gesamthaft betrachtet, bietet Emicizumab den Patienten somit klar einen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wagle, für diese Einführung. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank auch von meiner Seite, insbesondere für einen Satz, den Sie am Anfang geäußert haben, nämlich: Wir befinden uns hier bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, bei denen die Prophylaxetherapie angezeigt ist. Umso bedauerlicher ist es, dass Sie erneut eine Studie durchgeführt haben, die bei diesen Patienten eine Randomisierung zur Prophylaxe versus Bedarfsbehandlung durchgeführt hat, obwohl die Ergebnisse genau für diese Prophylaxebehandlung ja seit längerer Zeit vorliegen.

Da zitiere ich erneut Herrn Wörmann aus einem anderen Verfahren, offensichtlich gebe es hier eine Resistenz gegenüber der Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien mit dieser Fragestellung, denn das wäre die geeignete Evidenz. Wir haben ja schon im vorhergehenden Verfahren diskutiert – wir haben hier keine andere Situation –, dass Ihr Vorher-Nachher-Vergleich aus verschiedenen Gründen ungeeignet ist. Das lösen Sie auch nicht mit entsprechenden Darstellungen von Blutungsraten über verschiedene andere Studien, weil sie Ihnen an dieser Stelle nur zeigen, dass Sie sich mit den in der randomisierten Studie beobachteten Blutungsraten eben auch in einem Bereich befinden, den man auch in anderen randomisierten Studien sieht.

Auf der anderen Seite sehen Sie in den dargestellten Raten aus den verschiedenen Studien, dass es eben auch erhebliche Unterschiede zwischen randomisierten Studien bei gleicher verwendeter Substanz gibt. Das heißt, es muss ganz unterschiedliche Einflussfaktoren wie Zentren, Patienten, was auch immer geben. Es bleibt Ihnen also eigentlich – es wäre sinnvoll, das zu machen – nichts anderes als eine direkt vergleichende RCT übrig. Sie haben den indirekten Vergleich vorgelegt, Sie haben ihn selber nicht herangezogen, weil Sie gesagt haben, die Blutungsraten wären nicht vergleichbar. Da ist Ihnen offensichtlich ein Fehler unterlaufen, weil Sie das Korrigendum zu der SPINART-Studie nicht gesehen haben. Die Blutungsraten sind vergleichbar, und wenn man sich den indirekten Vergleich anschaut, den wir in unserer Dossierbewertung auch dargestellt haben, dann zeigt sich eben kein statistisch signifikanter Unterschied.

Vielleicht noch eine Anmerkung, weil Sie in Ihrer Stellungnahme sagen: Wir glauben dieser SPINART-Studie nicht mehr, weil es da im Korrigendum etwas gab, was die Validität der Studie grundsätzlich infrage stellt. – Das ist das, was Sie im Stellungnahmeverfahren sagen.

Die SPINART-Studie ist eine der wesentlichen Studien zur Begründung der Prophylaxetherapie. Wenn Sie also sagen, Sie trauen der SPINART-Studie nicht, so ist natürlich die Frage, ob Sie der Prophylaxetherapie jetzt nicht mehr trauen. Ich würde so weit nicht gehen. Ich glaube, Sie haben auch ein etwas anderes Problem in Ihrem Dossier; denn Sie haben ja sogar in Ihrem Bericht eine Publikation zitiert, die die richtige Blutungsrate der SPINART-Studie enthält, und das ist die Studiensynopse aus dem Studienbericht der Firma Bayer, also ein quasi behördliches Dokument. Da ist das korrigiert, und da ist das richtig. Das heißt also, Sie hatten alle Informationen; aber offensichtlich ist Ihnen hier etwas durchgegangen. Ich würde die SPINART-Studie an dieser Stelle nicht infrage stellen. Wir stellen also fest: Wenn man den indirekten Vergleich mit ähnlichen Blutungsraten durchführt, dann haben Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis; das gilt für alle betrachteten Blutungsendpunkte.

Ich habe eine konkrete Frage, die sich auch auf eine Stellungnahme der Firma Sobi bezieht. Die Firma Sobi macht hier einen Punkt auf – wir haben das in den letzten ein, zwei Verfahren als ein Thema gehabt –, nämlich: Wie sind eigentlich Blutungen insgesamt, aber auch behandelte Blutungen in Studien operationalisiert? Meine Frage wäre an dieser Stelle: Haben Sie sichergestellt, dass die Operationalisierung behandelter Blutungen in allen von Ihnen betrachteten Studien zu den Faktor-VIII-Präparaten genauso war wie in Ihrer Emicizumab-Studie, und wie haben Sie das gegebenenfalls sichergestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser, für die Ausführungen und die Frage. – Herr Knoerzer möchte das beantworten. Ich gucke mal gerade: Ist heute die Rechtsaufsicht hier vertreten? Unser Jung hat ja schon einen Plan gegen Antibiotikaresistenzen auf die Schiene gesetzt. Da könnte man ja dann gegen RCT-Resistenzen vielleicht auch einmal irgendetwas machen. Aber das werde ich dann schriftsätzlich mitteilen. Das mache ich nach dem jetzigen kurzen Briefing. – Herr Knoerzer, bitte schön, zur RCT-Resistenz und weiteren Belangen.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Kaiser, Sie haben jetzt eine ganze Serie von Punkten aufgemacht. Deswegen wird meine Antwort, fürchte ich, auch etwas umfangreicher ausfallen. Ich würde, was die Blutungsdefinition angeht, wenn es für Sie okay ist, nachher an Frau Schlagmüller oder an Herrn Flacke übergeben. – Gut.

Ich fange mit dem indirekten Vergleich an. Wir haben den indirekten Vergleich nicht genommen, weil er an Baseline sehr unterschiedliche Blutungen hat. Er enthält keine Sicherheitsdaten, egal, wie wir es angucken. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung wäre also praktisch gar nicht möglich, weil nur Nutzendaten veröffentlicht sind, egal, ob wir jetzt das Korrigendum nehmen oder nicht.

Wichtig sind mir zwei Dinge. Erstens. Diese Studien sind nicht für einen indirekten Vergleich gepowert, und insofern sind die Ergebnisse, die wir sehen, vom Punktschätzer her sicherlich belastbar; aber die Konfidenzintervalle sind einfach sehr weit, weil daran bei der Studiendurchführung nicht gedacht wurde oder es nicht eingeplant wurde. Wenn wir uns den Punktschätzer anschauen, dann liefert der indirekte Vergleich numerisch gleich große Ergebnisse wie der intraindividuelle Vergleich; dies nur geschwind zur Orientierung.

Ja, wir haben Sorge, was die SPINART-Studie angeht. Es wird immer wieder passieren, dass man ein Korrigendum schicken muss; da muss man dann ein Ergebnis oder auch zwei korrigieren. Hier ist es so, dass alle Ergebnisse zur Wirksamkeit eingesammelt werden mussten, sodass wir dann gesagt haben: Na ja, jetzt wird es irgendwie schwierig, zu beurteilen, was jetzt wie belastbar ist. – Schlussendlich ist es so, dass mit der SPINART-Studie die Blutungen gedeckelt wurden als Inclusion Criterium, also als ein Einschlusskriterium. Dann braucht man sich nicht zu wundern, dass da unterschiedliche Ergebnisse herauskommen. – Dies in aller Kürze zum indirekten Vergleich. Das ist der Grund für unsere Zurückhaltung.

Jetzt gehen wir zum intraindividuellen Vergleich. Ist nun ein RCT, also ein randomisierter kontrollierter Vergleich, an dieser Stelle besser oder nicht? Was soll denn die Randomisierung liefern? – Sie soll liefern, dass die Arme, die Populationen in beiden Behandlungsarmen sich weitestgehend ähnlich sind, dass sie gleich sind. Noch besser, als wenn der Patient seine eigene Kontrolle ist, geht es nicht. Noch ähnlicher, als ich mir selbst bin, wird niemand sein. Das ist der Grund, warum auch das IQWiG im Methodenpapier intraindividuelle Vergleiche nicht als Problem benennt.

Jetzt müssen wir uns fragen: Was kann denn passieren, wenn es keine unterschiedliche Reihung der Sequenzen gibt? Das ist ja im Grunde genommen das einzige Problem, das in diesem Falle entstehen könnte. Da muss man sagen: Das Verzerrungspotenzial ist sehr gering, weil die Sorge ist, dass quasi aus der ersten Therapie ein Carry-over, wie man das auf Neudeutsch nennt, mitgenommen wird. Das heißt, ein Teil der Wirksamkeit wird in die nächste Periode mit hineingenommen. Das hieße, Faktor VIII bringt Wirksamkeit in den Emicizumab-Arm, und Emicizumab sieht besser aus.

Dies ist hier höchst unwahrscheinlich – deswegen haben wir auch ein akademisches Gutachten beigelegt, das dies auch beschrieben hat –, weil die Halbwertszeiten für Faktor VIII so kurz sind. Sie betragen um die 24 Stunden. Wenn man sich jetzt einmal überlegt, dass die Studie ein Jahr beobachtet, ein Mittel über ein Jahr macht, dann ist dieser eine Tag oder sind diese fünf Tage, wenn man jetzt die fünf Halbwertszeiten betrachtet, nicht sehr relevant.

Wir haben eigentlich die vom IQWiG geäußerten Sorgen aus einem ersten Verfahren hier ernst genommen. Wir haben schlussendlich für die Stellungnahme noch versucht, das zu adressieren, und haben dann über die Bewertung des IQWiG festgestellt, dass das nicht so gefruchtet hat. Wir haben also auch ein Tool zur Hand genommen, das ROBINS-I heißt und das Verzerrungspotenzial für nicht randomisierte Studien untersucht. Wenn man das Tool ROBINS-I anwendet, dann stellt man fest: Es wird in sieben Kategorien oder sieben Dimensionen betrachtet. In fünf Dimensionen ist es niedrig – das ist die niedrigste Kategorie –, und in zweien ist es moderat; das ist die zweitniedrigste Kategorie. Dann haben wir gesagt: In Summe, wenn wir sehr vorsichtig an die Sache herangehen, kommt dann eben „moderat“ heraus. Das ist die zweitniedrigste von vier Kategorien. Jetzt kann man sich streiten, wie gut das Tool ist. Aus unserer Sicht ist das sehr belastbar; es stammt vom Cochrane-Institut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht weiter? – Frau Schlagmüller oder Herr Flacke? – Frau Schlagmüller.

Frau Schlagmüller (Roche): Ich möchte noch einmal kurz auf die Studien eingehen, die wir ausgewählt haben, um unsere Blutungsraten aus der NIS einzuordnen. Wir haben hier diejenigen Studien ausgewählt, bei denen die Blutungen genau operationalisiert waren und wir auch sicherstellen konnten, dass diese Operationalisierung vergleichbar war. Wir haben auch wirklich die Studien ausgeschlossen, bei denen eine Operationalisierung entweder nicht genau spezifiziert war oder unähnlich war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe hierzu eine konkrete Nachfrage. Was meinen Sie mit „Operationalisierung“? Meinen Sie damit, dass da „behandelte Blutungen“ steht, oder meinen Sie mit Operationalisierung, dass Sie Informationen darüber haben, wie in der Studie „behandelte Blutungen“ definiert wurde?

Frau Schlagmüller (Roche): Wir haben mit den Daten gearbeitet, die öffentlich verfügbar sind – das waren zum Teil die Primärpublikationen oder auch weitere Publikationen –, und haben uns dort die Operationalisierung angeschaut, sofern verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Bedeutet das, dass Sie die Studien, wenn Sie keine Information zur konkreten Operationalisierung hatten, trotzdem genommen haben, wenn da „behandelte Blutungen“ stand? Ich frage dies, weil mir einige dieser Studien so erscheinen, als ob Sie keine Informationen aus den veröffentlichten Daten zu der Operationalisierung der behandelten Blutungen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schlagmüller

Frau Schlagmüller (Roche): Wir haben mit dem gearbeitet, was wir hatten.

Herr Dr. Kaiser: Zusammenfassend: Weil Sie die Informationen in den veröffentlichten Daten teilweise nicht haben, ist nicht gewährleistet, dass Sie eine gleiche Operationalisierung haben.

Frau Schlagmüller (Roche): Wenn wir die Informationen hatten, dann haben wir sie uns angeschaut, wenn nicht, dann haben wir diese Studie auch ausgeschlossen, wenn die Operationalisierung nicht vorlag.

Herr Dr. Kaiser: Das passt nicht ganz mit den veröffentlichten Daten zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Jetzt vielleicht nur noch ergänzend an der Stelle, weil das ja in den Stellungnahmen auch von den Fachgesellschaften und von der AkdÄ adressiert wurde, zu der Frage RCT: Yes or no, was ist besser, ein RCT oder den Patienten mit sich selber zu vergleichen? Vielleicht können Sie dazu noch einmal kurz Ihre Position darstellen, Herr Wörmann, Herr Klamroth und dann die AkdÄ. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich sehen wir auch schon gelegentlich Situationen, in denen ein intraindividueller Vergleich sinnvoll ist. Das Problem hier ist: Der Zeitfaktor fehlt. Wir haben ein relativ junges Patientenkollektiv. Da können sich innerhalb

eines Jahres die Lebensumstände so ändern, dass der Patient mit sich selbst nicht mehr so gut vergleichbar ist. Wer 18-Jährige kennt, kann sich das gut vorstellen. Insofern ist das intraindividuell gut denkbar – –

Unser Punkt war, glaube ich, noch ein Punkt vorher. Hier wird geschaut, dass niedrige Blutungsraten da sind, und ich suche mir in dieser Studie diejenigen Patienten aus, die therapietreu sind, bei denen das Risiko gar nicht besteht. Das war das, was ich bei der vorherigen Anhörung schon andeutete: Hier ist auch noch eine Selektion von Patienten durchgeführt worden, damit im Design sozusagen nur die Patienten herauskommen, die nicht bluten. Wenn ich diejenigen in die Studie hineinnehme, dann bekomme ich heraus, dass sie nicht bluten. Ja, das ist fein, das ist gut so, aber das beantwortet nicht die Fragen, die wir hierzu haben.

Wir haben hier natürlich die Frage nach der Lebensqualität; das ist genau angedeutet worden. Aber da muss man klären: Ist die Lebensqualität bei denen besser, die seltener spritzen, und leitet die bessere Compliance oder andere Compliance einen Lebensqualitätsgewinn für die Patienten ab? Insofern glauben wir, dass wir das zuvor schon zitierte Argument für eine randomisierte Studie aufrechterhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klamroth für die GTH.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich will noch mal bei einem anderen Punkt einhaken. Dieser intraindividuelle Vergleich kann ja nur funktionieren, wenn ich für diese Patienten eine Dosis vorgebe. Sie sagen: optimierte Prophylaxe. Das war eine nichtinterventionelle Studie; die Prophylaxe ist so gelaufen, wie die Patienten das gemacht haben. Sie haben ja schon gesehen, dass nur 22 Patienten fast den Standard hatten, den wir in Deutschland haben, jedoch aus meiner Sicht, was Verbrauch und Frequenz angeht, immer noch darunter liegen. Mit einer optimierten Prophylaxe erreichen wir ja heute – dazu sind zwei Studien publiziert – ebenfalls Blutungsraten, wonach 60, 70, 80 Prozent der Patienten keine Blutung haben. Das heißt, dieser intraindividuelle Vergleich kann nur dann funktionieren, wenn ich auch in der Kontrollgruppe eine Therapie vorgebe, die entweder Talspiegel-optimiert ist oder ein Regime hat, was wir heute als Prophylaxe ansehen würden.

Zum zweiten Punkt: Natürlich sind randomisierte Studien möglich. Die Firma Bayer hat eine verblindete randomisierte Studie bei schwerer Hämophilie A mit zwei verschiedenen therapeutischen Prinzipien gemacht. Sie ist leider nichts geworden; sie hat das aber auch publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für die AkdÄ, Herr Mühlbauer oder Herr Rascher oder beide? – Sie können sich auch beide äußern.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Wir machen es beide. Es gibt ja gar nicht mehr so viel hinzuzufügen. Ich möchte nur noch einmal daran erinnern, dass nicht alle Patienten tatsächlich Hemmkörper entwickeln. Das heißt, die schwere Form bedeutet nicht automatisch, dass die Patienten unter Faktor VIII dann Hemmkörper bekommen. Das ist genau die Situation, warum man eine randomisierte kontrollierte Studie braucht. Ich würde es ein bisschen humoristisch abschließen und zu dem, was wir anfangs von der Firma gehört haben, sagen: Da gibt es einen wunderschönen Film, „Zurück in die Zukunft“. Genau diese Aussage wünsche ich mir in zwei oder drei Jahren, wenn die entsprechende Studie gemacht wurde, wir also eine randomisierte kontrollierte Studie haben und all die

behaupteten Vorteile – mehr kann man einfach nicht sagen – aus evidenzbasierter Sicht tatsächlich nachgewiesen sind. Die AkdÄ hat durchaus das Potenzial dieser Substanz erkannt; das hat sie in der Stellungnahme auch festgestellt. Aber wir konstatieren, dass definitiv ohne eine entsprechende Studie in ebendiesem Patientenkollektiv diese Vorteile bisher keine Evidenz haben und damit der Zusatznutzen nicht belegt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich kann Ihnen nur zustimmen, dass wir eine randomisierte Studie mit einer optimierten Vergleichsgruppe brauchen – das sind unsere Patienten, die wir so betreuen, dass sie kaum Blutungen haben –, und dann kann man den wirklichen Nutzen dieses neuen Vergleichspräparates und vor allem auch die Verträglichkeit sehen. Es wird jetzt immer gesagt, dass die Verträglichkeit sehr gut ist. Wir gehen davon aus, dass das so ist. Aber es waren doch relativ viele unerwünschte Nebenwirkungen bei der Injektion gemeldet worden. Was für den Patienten nachher relevant ist, das werden wir nur durch eine randomisierte Studie finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Herr Knoerzer bitte, und dann habe ich Frau Bickel und Frau Müller.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Es wurden jetzt ganz verschiedene Argumente auf ganz verschiedenen Ebenen angesprochen. Herr Hecken, wenn es für Sie okay ist, dann würde ich den methodischen Teil machen und anschließend an Frau Schlagmüller übergeben.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Wörmann, Sie hatten gesagt, das N = 22 sei zu selektiert; es hat ein Gschmäcke, würde man im Schwäbischen sagen. Wir haben mit dieser Analyse versucht, einer Besorgnis des IQWiG aus dem ersten Verfahren zu entsprechen, indem wir gesagt haben: In einer weltweiten Studie sind die Standards natürlich unter Umständen leicht unterschiedlich. Wir gucken uns für diese Teilpopulation an: Wie sieht es da aus? Jetzt kann man sich darüber streiten, was die Hauptpopulation ist und was die Sensitivitätsanalyse? Dahin will ich eigentlich gar nicht. Auf Folgendes wollte ich hinaus: Egal, welche Analyse Sie sich anschauen, diejenige mit den 37 oder den 22 Patienten oder den indirekten Vergleich, es läuft grosso modo immer auf eine Halbierung der Blutungsraten hinaus. Wenn man die 37 Patienten nimmt, kommt im Grunde der gleiche Punktschätzer heraus. Das wollte ich noch geschwind ergänzen.

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

Frau Schlagmüller (Roche): ich würde noch einmal kurz auf die Patientenselektion eingehen, die hier angesprochen wurde. Wir haben, wie schon gesagt, Patienten ausgewählt, die in der nichtinterventionellen Studie eine in Bezug auf die Dosis und das Dosierungsintervall zulassungskonforme Prophylaxe erhalten haben. Wir haben uns hierbei an der Zulassung orientiert und hierfür die Untergrenze der Zulassung als Mindestanforderung genommen. Das heißt aber nicht, dass die Patienten alle an der Untergrenze dosiert wurden. Schaut man sich die tatsächlich verabreichten Wochendosis dieser Patienten an, so liegen diese tatsächlich verabreichten Dosen deutlich höher und auch in einem Rahmen, der in kontrollierten Studien ebenfalls so berichtet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Gleich dazu, weil das gerade das Thema ist. Das sind ja die nachgereichten Daten. Zwei Punkte dazu: Wir haben im ersten Verfahren gesehen, dass das, was Sie da an Selektion betrieben haben, dazu geführt hat, dass die Patienten mit einer höheren Dosis mehr Blutungsraten hatten. Ja, was machen Sie? Sie suchen sich natürlich auch dadurch teilweise Patienten heraus, die einfach schwieriger zu behandeln sind und deswegen auch mehr Konserven oder mehr der Faktor-Präparate brauchen; das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt betrifft Folgendes: In Ihrer Analyse bringen Sie auch kurz und lang wirksame Wirkstoffe durcheinander. Sie haben zum Beispiel die Damoctocog-Studien – das ist ein pegyliertes Faktor-VIII-Präparat mit ganz anderen Dosierungsanleitungen – hier in Ihre kurz wirksamen gebracht, und das sind genau diejenigen drei Studienarme, die hier eine niedrige Dosis zeigen. Das heißt, auch bei Ihrer Aufbereitung haben Sie da ganz offensichtlich verschiedene Präparate durcheinandergebracht.

Nur löst das Ihr Grundproblem nicht, dass Sie eine unter Studienbedingungen optimierte Therapie unter Emicizumab haben, dies aber für die Vergleichspräparate nicht haben. Wenn Sie das machen – damit auch das von Herrn Knoerzer Gesagte nicht noch einmal so stehen bleibt – und sich einen indirekten Vergleich anschauen, dann sehen Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis, und für die Gesamtblutungsrate ist das Konfidenzintervall mit einer um 35 Prozent erhöhten Blutungsrate vereinbar, und bei Gelenksblutungsrate mit bis zu 75 Prozent erhöhter Gelenksblutungsrate: kein statistisch signifikantes Ergebnis, entsprechendes Konfidenzintervall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik Herr Knoerzer, dann Frau Bickel, Frau Müller.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Nur ganz kurz: Herr Kaiser, da haben Sie recht. Das ist nicht signifikant; das habe ich auch nicht versucht in Abrede zu stellen. Wenn eine starke Unterpowerung vorliegt, wie wir es in diesem Fall haben, dann reicht das Konfidenzintervall von minus unendlich bis plus unendlich und ist irgendwann nicht mehr aussagekräftig. Das steckt meines Erachtens darin.

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

Frau Bickel: Ich habe als Erstes eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben diese HAVEN 3-Studie durchgeführt, wobei Sie die Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen haben. Das alles waren Patienten, die eine schwere Hämophilie A hatten. Warum haben Sie diese Vergleichstherapie gewählt, also eine Bedarfsbehandlung? Weiter habe ich folgende Frage an die Fachgesellschaften: Was ist der Therapiestandard in Deutschland bei dieser schweren Form der Hämophilie A?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst der Punkt: Wieso haben Sie diese Form gewählt? – Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Die Auswahl des Vergleichsarms bezüglich Bedarfsbehandlung war für den Zulassungsprozess zielführend, und das Studiendesign der HAVEN 3 war prospektiv so angelegt, dass wir gegenüber der Prophylaxe diesen intraindividuellen

Vergleich darstellen, der auch als zentrale Evidenz jetzt hier im Nutzenbewertungsverfahren eben das Angebrachte ist.

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

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Die Prophylaxe ist seit Langem Therapiestandard in Deutschland. Es gibt seit 2015 auch den schönen Rapid Report vom IQWiG, worin empfohlen wird, dass alle Patienten mit einer schweren Hämophilie A unabhängig vom Alter eine Prophylaxe durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Bickel.

Frau Bickel: Die Antwort vom pharmazeutischen Unternehmer hat mich jetzt nicht wirklich beglückt. Ich habe es noch nicht ganz verstanden. Der Therapiestandard ist eigentlich eine Prophylaxebehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sind auf der Arbeit, Frau Bickel; da soll Beglückung nicht im Vordergrund stehen.

Frau Bickel: Der Therapiestandard ist eine Prophylaxebehandlung bei schwerer Hämophilie A, und Sie führen in dem Vergleichsarm einer randomisiert kontrollierten Studie eine Bedarfsbehandlung durch. Es ist mir immer noch nicht klar, warum Sie das gemacht haben, obwohl das nicht der Therapiestandard ist.

Frau Dr. Wagle (Roche): Ich kann nur nochmals betonen, dass wir zum Zulassungsprozess im Austausch waren und uns das Studiendesign, auch mit den Zulassungsbehörden so abgesprochen, derart gewählt haben, dass wir einen randomisierten Vergleich gegenüber der Bedarfsbehandlung durchführen und gegenüber der Prophylaxebehandlung diesen intraindividuellen Vergleich darstellen, der initial schon prospektiv geplant war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, es bleibt bei der Nichtbeglückung, Frau Bickel; vielleicht kann Herr Klamroth daran etwas ändern. – Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich möchte Roche Pharma ein bisschen in Schutz nehmen: Das war eine weltweite Studie, und es gibt wenige Länder, die einen so hohen Therapiestandard haben wie Deutschland. Das heißt, ein Großteil der Patienten weltweit wird überhaupt nicht behandelt, und ein Großteil ist on demand. Nur in den zahlungskräftigen Ländern, wie wir es sind – Amerika, skandinavische Länder –, ist die Prophylaxe Standard. Es gibt also viele Länder, auch in Südeuropa und Osteuropa, in denen die On-demand-Therapie noch der Therapiearm der Wahl ist: Insofern ist das, wenn man eine weltweite Studie plant – so nehme ich Roche jetzt ein bisschen in Schutz –, meines Erachtens durchaus angemessen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, man muss sich eben des Folgenden bewusst sein: Das mögen Sie mit der europäischen Zulassungsbehörde verhandelt haben, aber Sie sind hier beim Nutzenbewertungsverfahren. Selbstverständlich geht es hier um einen Zusatznutzen für Deutschland, nicht um einen Zusatznutzen für Costa Rica; das ist beispielsweise eines der

Studienzentren. – Vielleicht kann man das inzwischen fast schon mit dem Begriff „multiresistent“ bezeichnen, weil wir das in mehreren Verfahren haben. Damit da auch kein Missverständnis aufkommt: Die Studie ist ab September 2016 angelaufen. Es kann also auch nicht wider besseres Wissens sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Es ist eigentlich inzwischen schon alles gesagt. Ich habe nachgelesen: 2012 gab es die ersten Guidelines, die das empfahlen. Es ist also wirklich weit in der Vergangenheit. Es ist fast ein bisschen so, als würden wir sagen: Wir vergleichen ein neues Antiepileptikum, das zur Prophylaxe, also zur Verhinderung von Anfällen, gegeben wird, mit einem Bedarfsmedikament, das man bei einem aufgetretenen Anfall gibt, und anschließend vergleichen wir die Zahl der Anfälle. Die AkdÄ ist einfach relativ sprachlos, warum hier nicht eine vernünftige RCT durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller und dann als nächstes nochmals Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur eine kleine Anmerkung zu dem, was eben diskutiert wurde. Wenn es wirklich so ist, dass die Standards, wie ich hier mitgenommen habe, je nach finanzieller Ausstattung der entsprechenden Länder unterschiedlich sind, dann wäre natürlich eine dreiarmlige Studie auch eine Lösung gewesen. Es wäre also durchaus möglich gewesen.

Ich habe jetzt eigentlich eine Frage an die Fachgesellschaften, und zwar noch einmal zu dem adjustierten indirekten Vergleich, den das IQWiG gerechnet hat, zumindest bezüglich der Wirksamkeit. Da hatten Sie ja Bedenken bezüglich der Vergleichbarkeit angemeldet. Nun hat Herr Kaiser eben ausgeführt, dass die annualisierten Blutungsraten nach dem Korrigendum fast identisch waren. Welche Probleme sehen Sie bei der Wirksamkeit darüber hinausgehend bei diesem adjustierten indirekten Vergleich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die methodischen Aspekte müssen wir wohl nicht primär angehen. Es gibt grundsätzlich Fragen der kleinen Zahl. Ich habe es eben schon gesagt: Obwohl das eine kleine Gruppe von Patienten ist, ist es trotzdem eine heterogene Patientengruppe, sowohl was Blutungen angeht, aber auch, was das Alter und die Versorgungsqualität angeht.

Meines Erachtens ist der innere Punkt: Wir haben bei diesen Patienten ja durchaus Bedarf an längeren Intervallen. Es wäre wunderbar, wenn Patienten nur noch alle zwei oder alle vier Wochen spritzen müssten. Dann wird darauf abgehoben, dass die Lebensqualität der Patienten besser wäre, weil die Blutungsrate niedriger ist, weil die Compliance besser wäre, so etwas. Aber man muss einmal zeigen, dass dies so ist!

(Frau Dr. Müller: Sie wollen ein RCT sehen, um die Lebensqualität usw. einschätzen zu können!)

– Ja, auf Noninferiority, was die Blutungsrate angeht: Wenn die Lebensqualität besser wäre und die Patienten sich dadurch weniger als chronisch kranke Patienten fühlten, hätte das

wahrscheinlich einen sehr hohen Wert für die Patienten. Aber ich will das dann auch einmal sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Rascher ergänzend.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Es ist auch sehr wichtig, dass wir den Patienten sagen können, welche möglichen unerwünschten Wirkungen auftreten können – in den Daten, die wir hier sehen, haben 18 von 45 Patienten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle –, und dass wir deren Ausmaß benennen können: Entwickelt sich das schlimmer über ein Jahr? Das würden wir gerne wissen, um Patienten umzustellen, und das kann man auch nur in einer randomisierten Studie genau zeigen, die lange genug dauert, ein Jahr. Das Medikament oder das Therapieprinzip hat durchaus auf jeden Fall hohes Potenzial für einen Zusatznutzen. Deshalb ist es sehr schade, dass er nicht gezeigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Schlagmüller und Herrn Knoerzer zur Replik.

Frau Schlagmüller (Roche): Ich möchte gerne noch einmal kurz auf die Lebensqualität eingehen, die ja hier erwähnt wurde. Bei der Lebensqualität oder allgemein in der Hämophilie A ist die Lebensqualität der Patienten mit den standardisierten und verfügbaren Fragebögen sehr schwer abzubilden ist. Das liegt daran, dass die Patienten schon vom Kindesalter an diese Therapie durchführen, über den Therapiestandard hinaus keine Alternativen kennen und zu Beginn ihre Lebensqualität schon als sehr gut einschätzen. Somit ist es schwierig, über den Verlauf der Studie noch eine Verbesserung zu zeigen. Das wird in der Hämophilie auch als Referenzshift bezeichnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich lasse zuerst Herrn Knoerzer zu Wort kommen, Herr Kaiser, und dann können Sie sich äußern.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Tut mir leid, jetzt muss ich noch einmal ganz kurz auf die Thematik RCT versus intraindividuelle Vergleich abheben. Ich versuche es aus einem leicht anderen Winkel. Warum sehen wir intraindividuelle Vergleiche, die im Prinzip eine gute Methode sind – ich kann nur noch einmal erwähnen, dass es auch im Methodenpapier 5.0 des IQWiG als ein guter Ansatz referenziert wird –, so selten? Das ist so, weil es eine ganz spezielle Voraussetzung braucht. Es braucht chronische Erkrankungen, bei denen die Patienten sich weder tendenziell verschlechtern noch sich verbessern. Nur wenn dies gegeben ist, kann ich sicherstellen, dass ich den Patienten über die Zeit sinnvoll mit sich selbst vergleichen kann. Deswegen sehen wir das relativ selten. Wenn wir es verwenden können, dann ist es ein hoch effizientes Verfahren. Das heißt, die Streuung, die ja praktisch die Fallzahl aufbläht, wird geringer. Deswegen kommen wir mit deutlich geringeren Fallzahlen aus.

Die Randomisierung in einem intraindividuellen Vergleich oder in einem Cross-over-Design findet ausschließlich zu einem Zweck statt, nämlich um sicherzustellen, dass die Reihenfolge „A und danach B“ oder „B und danach A“ keine Relevanz hat. Ich habe vorher versucht zu sagen, dass dies aus unserer Sicht an dieser Stelle verzichtbar war, weil die Halbwertszeit von einem Tag gegenüber der Beobachtung von einem Jahr und einem gemittelten Maß über dieses Jahr so kurz ist, dass uns das akzeptabel schien. Das ist natürlich nicht ganz

perfekt, das wissen wir auch; deswegen haben wir ja auch unseren Vorschlag für den Zusatznutzen entsprechend moderiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser zur Kommentierung und dann Frau Bickel.

Herr Dr. Kaiser: Ganz kurz dazu, weil es hier hauptsächlich um Lebensqualität geht und weil Sie jetzt schon dreimal gesagt haben, es stehe im IQWiG-Methodenpapier: Wir würden auch für einen Fallschirmsprung nicht eine RCT empfehlen, nur weil darin eine RCT steht. Man muss sich durchaus angucken, für welche Fragestellungen und mit welchen Problemen man was macht. Ich glaube, wir haben jetzt hinlänglich – alle Beteiligten nicht nur in diesem, sondern auch im vorhergehenden Verfahren – das Problem dieser intraindividuellen Vergleiche mit der fehlenden entsprechend optimierten Therapie für die Faktor-VIII-Präparatbehandlung diskutiert. Insofern braucht man einfach die richtige Studie für die richtige Fragestellung und nicht einfach nur irgendein benanntes Studiendesign, und das passt dann schon.

Ich wundere mich nur gerade, ehrlich gesagt, über die Angabe zur Lebensqualität.

(Frau Teupen: Ja!)

Das heißt, Sie haben in Ihrer eigenen Studie ein Lebensqualitätsinstrument verwendet, bei dem Sie davon ausgehen, dass es gar nicht änderungssensitiv ist, aber haben den Patienten zugemutet, es trotzdem auszufüllen, oder wie muss ich das verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schlagmüller.

Frau Schlagmüller (Roche): Wir haben das Instrument verwendet, weil es eben ein hämophilie-spezifischer Fragebogen ist, und sind letztendlich zu diesen Ergebnissen gekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann würde mich die Meinung der anderen beteiligten pharmazeutischen Unternehmen interessieren, die das in verschiedenen Studien schon untersucht haben: Haben Sie alle ein Instrument – Sie haben ja das gleiche Instrument benutzt, das ist ja das Standardinstrument – benutzt, das für diese Fragestellung völlig ungeeignet ist, weil man sowieso nichts an der Lebensqualität sehen kann? Ehrlich gesagt, muss ich mich dann fragen, warum dann die Behauptung ist, dass die Lebensqualität unter diesen neuen Präparaten verbessert werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich möchte jetzt der guten Ordnung halber fragen, weil diese Frage von Herrn Kaiser an die Gruppe der stellungnehmenden pharmazeutischen Unternehmer gegangen ist, ob sich jemand von Ihnen zu dieser Fragestellung hier zu Protokoll äußern möchte. – Ich hätte das gerne; das würde es ein bisschen spannender machen.

Oder Herr Rasch könnte das für alle tun – das war jetzt aber nicht ernst gemeint, Herr Rasch –, weil Sie die gesamte Heterogenität der Szene zu vertreten haben, Unternehmen, die natürlich allesamt am Patientenwohl interessiert sind und glauben, dass das jeweils in

eigener Produktion gefertigte Präparat das Patientenwohl am besten befördert. Da das Richtige zu sagen wäre natürlich schwer.

Ich stelle also zunächst einmal für das Protokoll fest: Die von Herrn Kaiser an das Auditorium der anwesenden anderen Mitbewerber gerichtete Frage möchte niemand beantworten. Ich sehe aber, dass Frau Wagle sich äußern will, und dann nehmen wir die Fachgesellschaften zu der Lebensqualität.

Auch für mich ist merkwürdig, dass Sie einerseits eben dreimal gesagt haben, die Lebensqualität ist top, super, die Leute fühlen sich gut, Blutungsereignisse um die Hälfte reduziert, während ich andererseits höre, eigentlich seien sie beim Eintritt in diese Behandlung schon auf einem so hohen Plateau, dass es schwierig werde, danach eben noch Verbesserungen zu messen. Da habe ich jetzt nur gedacht, weil ich kein Mediziner und auch kein Biometriker bin, ich hätte es nicht richtig verstanden. Aber ich habe es dank der vereinfachten Darstellung von Herrn Kaiser offenbar doch richtig verstanden; er hat das ja dann ins Fußgängerdeutsch übersetzt. Das ist schon eine spannende Frage. – Aber das bekommen wir jetzt von Frau Wagle beantwortet. – Bitte schön.

Frau Dr. Wagle (Roche): Natürlich wollten wir bei Einsatz der krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebögen eben die Lebensqualität messen und haben natürlich auch gehofft bzw. erwartet, dass sich da ein Effekt zeigt. Wir sehen aber, dass die Patienten durch die optimierte Therapie, mit der wir uns vergleichen, in den Fragebögen wirklich schon einen sehr hohen Standard an Lebensqualität angegeben haben. Deshalb erklären wir uns den Fakt, dass wir hier wenig sehen, eben durch diesen Referenzshift. Aber natürlich möchten wir als Roche Pharma initial geplant immer die Lebensqualität messen und die krankheitsspezifischen Bögen einsetzen.

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

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Man muss sich vielleicht vor Augen führen, dass dieser krankheitsspezifische Fragebogen, der Haemo-QoL, vor über 20 Jahren entwickelt wurde. Damals war die Hämophilie noch eine völlig andere Krankheit, und daher zielen die Domänen in dem Fragebogen auch auf Gelenkgesundheit, auf Blutungen usw. ab. Wenn die Patienten heute aber, die unter der Prophylaxe ein, maximal zwei Blutungen pro Jahr haben, mit der neuen Therapie jetzt noch eine halbe oder eine Blutung haben, wenn jetzt die berühmten 50 Prozent Realität werden, mit denen Roche argumentierte, so hat dies keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

Das einzige Argument, das ich gelten lasse, weil das ein wichtiger Punkt ist: Wir erfassen damit nicht den Burden of Treatment. Das heißt, die Patienten müssen heute dreimal, viermal pro Woche intravenös spritzen und erreichten das Gleiche, wenn sie einmal pro Woche subkutan spritzten. Das ist natürlich aus Patienten- und Behandler-sicht durchaus ein Vorteil.

Trotzdem noch einmal auf Pathophysiologisch: Dieses Medikament imitiert Faktor VIII; das kann natürlich nichts besser machen als Faktor VIII. Die Natur ist immer schlauer, und der Faktor VIII ist natürlich besser. Nur: Ich kriege dieses Medikament leichter und konstanter in den Patienten hinein als Faktor VIII, und das ist der wesentliche Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Um die Problematik mit der Lebensqualität noch einmal kurz aufzugreifen: Ich kann das sehr gut nachvollziehen, auch das, was Sie gesagt haben. Das hat für mich zwei Konsequenzen: Eigentlich müssten Sie Ihre Hypothese verwerfen, dass unter Emicizumab die Lebensqualität, bezogen auf eine Senkung von Blutungsraten, verbessert wird. Sie haben gerade das Gegenteil gesagt: Sie haben das gehofft, aber das Gegenteil gesehen. Also müssten Sie jetzt Ihre Hypothese und vielleicht auch Ihre Value Message, wie es gerne genannt wird, verändern. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist natürlich ganz grundsätzlicher Art: Ich kann nachvollziehen, wenn dieses Instrument zu einem anderen Zeitpunkt, auch zu einem anderen Zeitpunkt der Therapie, entwickelt wurde und andere Punkte adressiert hat. Aber dann ist es natürlich unbedingt wichtig, dass man hierfür neue Instrumente entwickelt. Aber dann macht es natürlich auch keinen Sinn, dieses Instrument, von dem man denkt, dass es in dieser Population sowieso keine Änderungssensitivität in dieser Situation mehr hat, einfach nur stumpf in jeder Studie mitzuführen. Was soll man dann mit den Ergebnissen anfangen? Da muss man das lassen und ein neues Instrument entwickeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich mir vorstelle, was in der Bewertung passieren würde, wenn man das Instrument nicht mitgeführt hätte: Dann hätten wir gesagt, ja, das ist jetzt wirklich unterlassen worden, da hätte sich etwas gezeigt. Da muss ich jetzt ausnahmsweise einmal ein bisschen Entspannung in die ganze Diskussion bringen. Ansonsten sieht es ja doch nach organisiertem Mobbing aus. Das wollen wir dann doch nicht machen. – Frau Teupen zum Lebensqualitätsfragebogen, dann habe ich Frau Bickel.

Frau Teupen: Ich musste mich auch noch einmal melden; denn wir halten es durchaus für wichtig, die Daten zur Lebensqualität zu erheben. Das Problem ist ja wirklich nur: Es zeigen sich einfach keine Unterschiede in dem Multikonstrukt der Lebensqualität. Vielleicht gibt es Effekte in der Alltagsanwendung, die vielleicht dann auch nicht mehr so relevant sind. Ich möchte also noch einmal klarstellen, was Herr Hecken auch sagte: Wir wollen nicht, dass Sie den Fragebogen nicht mehr erheben, und wenn es andere Instrumente gibt, würden wir sie gerne sehen. Aber vielleicht ist das ja auch ein Effekt, der eben bei den Patienten auch Gewöhnung mit sich bringt.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die AkdÄ bezüglich Ihrer Stellungnahme. Es geht noch einmal um den indirekten Vergleich. Das IQWiG hatte ja den indirekten Vergleich zunächst per se nicht abgelehnt, und zwar vor dem Hintergrund, dass sie die Blutungsraten in der SPINART-Studie und der HAVEN 3-Studie als vergleichbar ansehen. Sie wiederum sagen, das sei zu heterogen. Könnten Sie das nochmals erläutern? Also, bei der SPINART-Studie wurden die Blutungsraten im Nachhinein korrigiert. Haben Sie diese korrigierten Werte in Ihre Bewertung einbezogen, oder wie kommen Sie zu der Annahme, dass das doch zu heterogen sei?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern, Herr Rascher oder Herr Mühlbauer? – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Selbstverständlich haben wir diese korrigierten Werte mit einbezogen; sie sind ja auch erwähnt. Aber wir haben uns dann in der Folge da durchaus der Meinung des IQWiG angeschlossen. Ich sehe jetzt gerade die Heterogenität nicht, auf die Sie hinweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Das IQWiG lehnt ja den indirekten Vergleich ab, weil man eine Nutzen-Risiko-Abwägung nicht durchführen könne, sagt aber, dass letztendlich zu Baseline die Werte der Blutungsraten vergleichbar waren, sodass man eigentlich die Wirksamkeit beurteilen kann. Die Blutungsraten seien also vergleichbar, so konstatiert das IQWiG; es sagt aber, die Nebenwirkungen seien letztendlich nicht bewertbar, weil es unterschiedliche Erhebungszeiträume gewesen seien. Ich hatte Ihre Stellungnahme so verstanden, dass Sie sagen, dass eigentlich schon zu Baseline die Patienten, also auch die Blutungsraten, zu heterogen seien, sodass man eigentlich keinen Wirksamkeitsvergleich machen könne. Da sehe ich schon eine Diskrepanz zu dem, was das IQWiG gesagt hat.

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

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Es geht wirklich um die Definition der Blutung – Herr Kaiser hat das ja sehr ausführlich angesprochen –: Wie ist das operationalisiert, wie ist das dokumentiert? Eine Blutung kann sein, dass der Patient mit einer schweren Gelenkblutung oder Muskelblutung in der Klinik landet und 14 Tage stationär behandelt werden muss. Ebenso kann es eine Blutung sein, bei der er schnell spritzt, womit alles in Ordnung ist. Diese Daten sind wirklich heterogen. Das war der Grund, weshalb wir das so formuliert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – War das ausreichend, Frau Bickel? – Herr Rasch, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Dr. Rasch (vfa): Im Grunde genommen haben Sie, Herr Hecken, schon das gesagt, was ich sagen wollte. Der Vorwurf war: Warum misst man überhaupt die Lebensqualität? Meines Erachtens nimmt man natürlich das, was da ist, und setzt in den Studien das ein, was etabliert ist. Wenn man das nicht tun würde, dann säße man jetzt hier und müsste sich genau den Vorwurf anhören, warum man die Lebensqualität entweder nicht gemessen oder nicht vorgelegt habe.

Ich sehe auch nicht den Widerspruch in der Aussage des Herstellers, den Sie hier konstatieren. Man nimmt an – ich habe das Gefühl, dass dies auch hier im Unterausschuss häufiger vorkommt –, dass die Lebensqualität mit den verfügbaren Instrumenten perfekt messbar ist. Das ist natürlich nicht immer der Fall. Die Vorteile in der Lebensqualität, die man postuliert, sind nicht zwangsläufig dieselben, die mit einem Lebensqualitätsinstrument dann auch zwangsläufig messbar sind. Natürlich haben all diese Einwände, die vorgebracht wurden, ihre Berechtigung, bezogen auf Konstrukte wie Gewöhnungseffekte, wie Dimensionen, die dabei verwendet werden. Beispielsweise sind Vorteile aufgrund des geringeren Aufwandes natürlich andere Vorteile als diejenigen, die vor allem in älteren Instrumenten abgebildet werden, wenn es um die körperliche Beeinträchtigung etc. geht. Also, da würde ich um etwas mehr Neutralität und Objektivität bitten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fehlende Objektivität lasse ich mir hier nicht vorwerfen. Dass die Instrumente manchmal entsprechende Behandlungsfortschritte und Entwicklungen nicht mehr in der Filigranität abbilden, die man sich möglicherweise wünschen würde, das unterschreibe ich. Das trifft aber alle, und damit wird es auch irgendwann wieder vergleichbar.

Vor diesem Hintergrund können wir meines Erachtens Folgendes festhalten: Wenn Sie schon damit beginnen, dass Sie auf das Bezug nehmen, was ich gesagt habe, dann können wir festhalten, dass es sich sicherlich hier mit Blick auf die Behandlungsfortschritte auch empfiehlt – das hat Herr Kaiser ebenfalls adressiert –, darüber nachzudenken, wie man das besser abbilden kann. Solange das eben nicht der Fall ist, muss man die vorhandenen Instrumente einsetzen und sie mit den möglicherweise in ihnen enthaltenen entsprechenden Verwerfungen auch bewerten. Aber wie gesagt, der letzte Satz, dass Sie sich hier mehr Objektivität wünschen, ist, so glaube ich, der Diskussion nicht angemessen. Die hier genannten Aspekte, was es für einen Wert hat und was es zeigen kann, ist aber eine Frage der Bewertung und hat nichts mit Objektivität zu tun. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Dazu möchte ich auch noch etwas sagen. Ich hoffe, dass bei den pharmazeutischen Unternehmern das Ziel einer Lebensqualitätserhebung doch primär darin liegt, Vorteile oder Unterschiede in dem Anwendungsgebiet zu zeigen, so wie es sich aktuell darstellt, und nicht sozusagen für den G-BA pro forma Lebensqualitätsdaten zu produzieren, von denen man eigentlich gar nicht erwartet, dass sich da Unterschiede zeigen können. Das wäre traurig und, wie Herr Kaiser gesagt hat, auch ethisch etwas fragwürdig, weil man den Patienten ja auch abverlangt, dass sie Bögen ausfüllen. Das ist ein Aufwand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn das Ausfüllen von Bögen ethisch verwerflich ist, dann werden wir im G-BA angesichts dessen, was ich hier ausfüllen muss, was am Ende des Tages ohnehin als Schwachsinn zu apostrophieren ist, ethisch jeden Tag gequält. Also, Frau Müller, ich bin da bei dem Ausfüllen von Bögen in dieser Therapiesituation – wir sind nicht in einer onkologischen Last-Line-Situation – ziemlich weit von der Ethik entfernt. Ich sage, das ist lästig und sonst etwas; aber gut.

Also, wir wollen etwas zeigen, wir wollen etwas sehen, und das ist doch hier die Situation. Ich habe es noch nie erlebt, dass sowohl die AkdÄ wie auch die Fachgesellschaften sagen: Wir haben jetzt einen Wirkstoff, bei dem wir in dieser Gruppe ein Potenzial sehen, und jetzt liegen sie hier seit einer Stunde auf den Knien und sagen: Kameraden, macht doch einen RCT. Wieso habt ihr das nicht gemacht?

Das ist für mich heute durchaus eine gewisse Premiere. Normalerweise gibt es immer einen von den Stellungnehmern, also von den Fachgesellschaften, der sagt, egal, ob sie jetzt ein RCT machen oder nicht, es komme doch nichts dabei herum, während ich jetzt hier mehrfach gehört habe: Wir sehen eigentlich in dieser Therapiesituation etwas, was möglicherweise für die Patienten ein Vorteil sein kann. Deshalb ist für mich wirklich die entscheidende Frage: Wieso hat man dann nach der Erstbewertung – ich meine, da war es zu spät, um jetzt noch einen RCT aufzusetzen – nicht gerade versucht, eben noch weiterzukommen? – Aber gut; es ist, wie es ist. – Herr Rascher, Sie noch einmal. Dann machen wir weiter.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich will das nur einmal auf Patientenseite bringen. Wir würden ja gerne aus den Daten heraus den Patienten raten, wir stellen um, und sagen: Das

ist der Vorteil. Diese Patienten – das ist ja auch schon gesagt worden – sind das schon von Kleinkind auf gewohnt zu spritzen, zwei- oder dreimal die Woche, und leben „wunderbar“ damit. Wenn man ihnen jetzt sagt, ihr braucht nur zweimal zu spritzen, dann fragen sie: Ja, welchen Nachteil habe ich? Kann man das vergleichen? Wo sind die Daten? – Solche Daten haben wir leider noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Knoerzer und dann Patientenvertretung, Herr Schepperle.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Keine Sorge, ich quäle Sie nicht noch einmal mit meiner Sicht auf den intraindividuellen Vergleich. Ich wollte noch Folgendes sagen: Für diese Situation – jetzt ist sie, wie sie ist –, einen nicht randomisierten Vergleich, hat das Cochrane-Institut ein eigenes Tool zur Verfügung gestellt, dieses ROBINS-I, und ich kann Sie nur bitten oder vorschlagen, das einmal anzuwenden. Dann werden Sie feststellen, dass über dieses Tool dieser Vergleich als moderat verzerrt, also doch recht belastbar gilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich schreibe dem Gerd Antes, auch wenn er nicht mehr beim Cochrane-Institut ist, gleich eine SMS, er solle mir das Tool einmal schicken. – Frau Wagle bitte und dann die Patientenvertretung, Herr Schepperle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Ich möchte noch einmal klarstellen, was ich am Anfang gesagt habe: Neben der reduzierten Therapiebelastung ist für die Patienten ein Vorteil von Emicizumab auf alle Fälle auch, dass darunter im Vergleich zu einer Faktor-VIII-Therapie eben kein Risiko für die Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII besteht. Patienten, die mit Faktor VIII behandelt werden, haben ein Risiko von 30 Prozent für die Hemmkörperbildung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist der Punkt, dass Sie das sagen. Wenn man das jetzt nebeneinander verglichen hätte, dann könnte man das eben auch in Zahlen sehen. Das ist einfach der Punkt. – Jetzt habe ich zunächst einmal die Patientenvertretung, Herrn Schepperle, und dann habe ich noch mal Herrn Professor Rascher.

Herr Schepperle: Wir sehen eine enorme Steigerung der Lebensqualität allein darin, dass sich die Applikationsform enorm ändert, von intravenös auf subkutan, ebenso die Therapiebelastung an sich. Zudem ist die psychosoziale Situation in der Familie dann deutlich verbessert. Das hebt die Lebensqualität beim Patienten enorm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Wir würden es ja gerne wissen. Theoretisch stimmt das. Das muss aber einmal gezeigt werden. Wir haben Patienten, die sagen: Nee, nee, wir wollen das noch nicht, das ist wahrscheinlich ganz toll, aber im Moment sind wir mit dem zufrieden. Wenn ich Hemmkörper kriege, nehme ich das neue Medikament. – Was ist für den Patienten wirklich relevant? Theoretisch ist es viel besser, zweimal oder nur einmal im Monat subkutan zu spritzen als zweimal in der Woche intravenös. Aber welchen möglichen Nachteil hat der Patient? Was kauft er sich mit einem solchen neuen Medikament ein? Die Patienten schreien bei neuen Medikamenten nicht immer hurra. Wenn sie mit der Therapie zufrieden sind, bleiben sie dabei. Das ist die Realität, jedenfalls diejenige, die ich aus der Pädiatrie und der Jugendmedizin kenne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Meine Äußerung adressiert genau dasselbe: Was sagen wir sozusagen den Patienten? Und er fragt dann: Das mache ich jetzt schon ein halbes Leben, und wie geht es denn nun weiter, ein weiteres halbes Leben? – Darüber wissen wir dann wenig.

Ohne jede Frage ist dieses Prinzip funktioneller Antikörper ein pharmakologisch sehr faszinierendes Therapieprinzip. Aber wer weiß, an welchen Stellen im Körper noch irgendetwas zusammengekoppelt und aktiviert oder deaktiviert wird? Bisher haben wir keine Signale. Ich rede nicht aus einer speziellen Befürchtung, aber wir haben sozusagen für diese Patientengruppe bisher nicht genügend Daten, um das für eine sichere Langzeitanwendung zu halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weil es so spannend ist und weil wir noch ein bisschen Zeit haben: Muss ich Ihr beidseitiges und zweifaches Kopfschütteln, Herr Klamroth und Herr Wörmann, als Wortmeldung werten oder einfach nur so als Missfallenskundgebung, die nicht protokolliert werden sollte? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nun wird es doch protokolliert. – Nein, der Hintergrund ist zum Beispiel die niedrige Rate an Autoantikörpern oder an Hemmkörpern. Das haben wir ja auch bei anderen halbwertszeitverlängernden Faktor-VIII-Präparaten mehrfach diskutiert. Wir können jetzt nicht sagen, dass wir nur noch ein einziges Präparat zur Verfügung haben. Es gibt auch Alternativen, die das Ähnliche machen können und die ebenfalls mit sehr niedrigen Hemmkörpern herauskamen. Das heißt, man muss schon auch berücksichtigen, dass wir im Moment nicht mehr auf Situation null sind. Wir sind nicht mehr bei den ganz häufigen Injektionen, sondern viele Patienten haben auch schon umgestellt. Insofern ist die Situation deutlich breiter aufgestellt. Das ist ebenfalls zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Klamroth.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Viele Studien wären einfach zu machen. Ich denke da zum Beispiel daran, dass man die vorher unbehandelten Patienten vergleichen würde, ebenso an die Eltern, die lernen müssen, ihre Kinder mit zehn Monaten intravenös zu spritzen. Nur in dieser Phase entwickeln sich diese Antikörper, in den ersten 20 Therapietagen, bei 30 Prozent. Wenn man dies überwunden hat, bekommt man im Alter keine Hemmkörper mehr. Also, das sind wirklich nur diese ersten Tage, in denen diese Rate so hoch ist, und da könnte man wunderbar vergleichen, dass dieses Präparat erhebliche Vorteile hat: Eltern müssen nicht i.v. spritzen, es entwickelt sich kein Hemmkörper, die Patienten sind geschützt. Das wäre eine ganz einfache randomisierte Studie, womit man einen erheblichen Vorteil auch im klinischen Alltag zeigen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht bekommen Sie am Ende noch einen Vertrag, damit die Studie aufgesetzt werden kann, damit man das dann irgendwann einmal hinbekommt. – Herr Flacke, bitte schön.

Herr Dr. Flacke (Roche): Ich möchte gerne noch kurz auf die Evidenzgrundlage für die Sicherheit von Emicizumab eingehen. Wir haben mittlerweile fast 4.000 Patienten behandelt; die Patienten mit der längsten Beobachtungsdauer werden nun seit fast vier Jahren

therapiert. Insgesamt hat Emicizumab ein gutes Sicherheitsprofil. Dies wird auch durch die wenigen Abbrüche unter Therapie und eben der Tatsache untermauert, dass keine Faktor-VIII-Hemmkörper entwickelt werden können. Das haben wir bei fast 4.000 Patienten auch noch nicht beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Wagle, wenn Sie möchten, oder irgendjemand anderem die Möglichkeit geben, die letzten 70 Minuten hier zusammenzufassen. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

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 somit eine bedeutsame Neuentwicklung dar.

Hervorheben möchte ich noch einmal den prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleich. Wir haben vonseiten Roche keine RCT-Resistenz und betrachten eben in speziellen Indikationen wie der Hämophilie A einen intraindividuellen Vergleich aus unserer Sicht als eine geeignete Evidenz; das wurde auch von der Academia bestätigt. Wir haben es ja heute ausreichend diskutiert. Außerdem zeigt sich auch im heute zur Sprache gekommenen indirekten Vergleich, der vom IQWiG durchgeführt wurde, der Vorteil von Emicizumab mit einer Halbierung der Blutungsrate als vergleichbar.

Emicizumab bietet somit dem Patienten insgesamt große Vorteile im täglichen Leben im Vergleich zum Standard, erstens die reduzierte Therapiebelastung: Anstelle der mehrfach wöchentlichen intravenösen Gabe zeichnet sich Emicizumab durch subkutane Applikation und ein deutlich verlängertes Dosierungsintervall aus. Mit Emicizumab lassen sich die Gaben der Routineprophylaxe von im Jahr maximal 180 auf minimal zwölf reduzieren.

Zweitens birgt Emicizumab kein Risiko für eine Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII und vermeidet damit eine der schwersten Nebenwirkungen des bisherigen Therapiestandards. Daten aus einer Patientenpräferenzstudie zeigen, dass das zweitwichtigste Therapieziel nach der Reduktion der Blutungen die Vermeidung von Hemmkörpern ist.

Der dritte Vorteil ist natürlich die Wirksamkeit: Durch Emicizumab können alle Blutungsraten gegenüber schon optimierter Faktor-VIII-Therapie tatsächlich noch einmal halbiert werden. Das zeigt sich sowohl beim intraindividuellen Vergleich als auch beim indirekten Vergleich.

Somit sehen wir zusammenfassend für Emicizumab auch für die zweite Indikation klar einen Zusatznutzen für die Patienten. – Vielen Dank für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Nur noch fürs Protokoll. Sie hatten am Anfang die Academia gemeint, nicht die AkdÄ.

Frau Dr. Wagle (Roche): Die Academia, ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da müssen wir aber folgenden Einschub machen: Die Academia versteht sich exklusiv der heute hier anwesenden AkdÄ, die ich als Teil der Academia zu rechnen habe, ausschließlich der DGHO, die ich auch dazu zähle, und ausschließlich der GTH. Es geht also um den Rest der Academia; nur die relevanten

Fachgesellschaften und die AkdÄ sehen es anders. – Das ist jetzt ein Nachklapp von mir, damit wir das eben sauber protokolliert haben.

Danke schön. Dann sind wir am Ende dieser Anhörung. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Beratungen einbeziehen. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:16 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

Stand: März 2016

ACE910 (Emicizumab) zur Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

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

Kommt nicht in Betracht.

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

- 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

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

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet Hämophilie A

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
ACE910 (Emicizumab)	Geplantes Anwendungsgebiet: ist als Routine-Prophylaxe zur Verringerung der Frequenz oder zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren mit Hämophilie A indiziert (Patienten ohne Hemmkörper).
Faktor VIII Präparate	
rekombinant:	
Turoctocog alfa NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinate Antihämophilie Faktor ®	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert. (Stand 12/2013) Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. (Stand 02/2014) 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 in jedem Alter angewendet. (Stand 02/2014) Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. (Stand 07/2012)
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 aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. (Stand 10/2012)

Simoctocog B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. (Stand 7/2014)
aus menschlichem Plasma gewonnen	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Fanhdi® Haemate® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate® Optivate® Voncento 1000 I.E./2400 I.E.® Wilate 450/900®	<p>Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. (Stand 11/2012)</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel.</p> <p>Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. (Stand 06/2013)</p> <p>Fanhdi®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. (Stand 10/2014)</p> <p>Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. (Stand 01/2014)</p> <p>Haemoctin®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. (Stand 04/2013)</p> <p>IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. (Stand 07/2012)</p> <p>Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert. (Stand 01/2013)</p> <p>Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012)</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013)</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>

Quellen: Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2015-B-185 Emicizumab

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 03.03.2016

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	2
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	11
Systematische Reviews.....	13
Leitlinien.....	18
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	20
Primärstudien.....	21
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	22
Literatur:	24

Indikation für die Recherche:

Routine-Prophylaxe zur Verringerung der Frequenz oder zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren mit Hämophilie A (Patienten ohne Hemmkörper).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Hämophilie A“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.02.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane

Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 264 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MD	Mean difference
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
RD	Rate difference
STROBE	Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2014 [8]. Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt.</p> <p>Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Daher stützt der pU seine Aussagen zum Zusatznutzen auf weiteren Überlegungen, für die er verschiedene Publikationen und Statistiken aufführt. Er beschreibt eine „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“, welche sich aus seiner Sicht durch die Markteinführung von Turoctocog alfa ergeben. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.</p> <p>Die vom pU dargelegten Überlegungen sind insgesamt nicht geeignet, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.</p> <p>Tabelle 2: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="453 1406 1369 1570"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)</td> <td>Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>G-BA, 2014 [5]. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Turoctocog alfa (NovoEight®) gemäß Fachinformation:</p> <p>NovoEight® 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 substituierpflichtige Hämophilie</p>						

<p>Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Turoctocog alfa</p>	<p>Patienten 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>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	---

<p>IQWiG, 2015 [6] Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung.</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. <p>Ergebnis /Fazit: Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <table border="1" data-bbox="459 745 1390 1099"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)</td> <td>Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>G-BA, 2015 [4]. Tragende Gründe zum 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>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Simoctocog alfa (Nuwiq®) gemäß Fachinformation: Simoctocog alfa (Nuwiq®)² ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).</p> <p>Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. 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 [7]. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p>Ziele der Untersuchung 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</p>						

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.

Teilfragestellung 1

Unterschiedliche Therapiestrategien

Für den Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten wurden insgesamt 3 Langzeitstudien identifiziert. Bis vor kurzer Zeit lag Evidenz für den 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.

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,
- 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten, keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und katheterassozierte 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.

Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen

	Behandlung mit Faktor IX bei Kindern mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.
--	---

Cochrane Reviews

<p>Iorio et al, 2011 [9].</p> <p>Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit von Faktor VIII und Faktor IX Präparaten zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und B.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Kinder und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A oder B aller Schweregrade</p> <p>Intervention: Faktor VIII und Faktor IX Präparate</p> <p>Komparator : Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen</p> <p>Endpunkt: Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus</p> <p>Methodik: Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The Coagulopathies Trials Register is compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) (updated each new issue of The Cochrane Library) and quarterly searches of MEDLINE and the prospective handsearching of one journal – Haemophilia; Date of the most recent search of the Group’s Coagulopathies Trials Register: 07 April 2011.</p> <p>We performed additional searches on MEDLINE (from January 1966 to 14 February 2011), and EMBASE (from 1988 to 14 February 2011) (both on the OVID platform) and CENTRAL (Issue 4, 2010).</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: Studien: Gesamt: 6; Faktor VIII: 5 Studien zu moderater bis schwerer Hämophilie A (2 offene RCTs, 3 cross-over Studien). Patienten: Gesamt: 142; Faktor VIII: 132.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. Placebo bei Hämophilie A (1 cross-over trial, 9 Personen zwischen 13 und 17 Jahren eingeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren). • Tage im Krankenhaus: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40).

Primär- und Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. on demand treatment bei Hämophilie A (2 RCTs, Studie 1: 65 Personen unter 30 Monate und Studie 2: 40 Personen unter 7 Jahre)

- **Blutungshäufigkeit:** stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: RR 0.3 (CI 0.12 bis 0.76), hohe Heterogenität ($I^2=99\%$).
- **Gelenkblutungen:** stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: rate ratio 0.22 (95% CI 0.08 to 0.63), hohe Heterogenität ($I^2=98\%$).
- **Lebensqualität:** stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: MD 32.73 (95% CI 22.30 bis 43.16).

UE: Keine stat. signifikanten Unterschiede bei Infektionen und Bildung von Hemmkörpern.

Critical appraisal:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aronstam 1976	?	+	+	+	+	?
Aronstam 1977	?	?	+	+	+	?
Carlsson 1997	?	?	-	+	+	?
Gringeri 2011	+	+	+	+	+	-
Manco-Johnson 2007	?	+	+	+	+	+
Morfini 1976	?	+	-	?	+	?

4. Fazit der Autoren:

There is evidence from RCTs and observational studies that the use of prophylactic clotting factor concentrate is effective in decreasing the frequency of joint bleeds and in partially preventing or slowing down the development of arthropathy.

Systematische Reviews

<p>Berntorp et al., 2012 [1]. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment.</p> <p>Siehe auch:</p> <p>Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), 2011 [12]. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A und B. Die Studie ist Teil eines HTA aus Schweden.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie A oder B Intervention: Faktor VIII Präparate Komparator: k.A. Endpunkt: QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentratinfusionen bis zur Blutstillung, lebensbedrohliche Blutungen, andere Blutungen, Hemmkörperbildung, Hospitalisierungsrate Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Keine gepoolten Ergebnisse Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE and other relevant databases from 1985 to 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. K.A. zu Anzahl der Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <hr/> <p><small>Study quality refers to the scientific quality of an individual study and its capacity to answer a specific question in a reliable way. Evidence grade refers to the appraised strength of the collective body of scientific evidence and its capacity to answer a specific question in a reliable way. SBU uses an international evidence grading system called GRADE. Study design is the primary factor considered in the overall appraisal of each outcome measure. Secondary factors that can increase or decrease the strength of the evidence include: study quality, relevance, consistency, transferability, effect size, data precision, risk of publication bias and other aspects, e.g. the dose-response relationship.</small></p> <p><small>Strong scientific evidence (++++) Based on high or medium quality studies with no factors that weaken the overall appraisal.</small></p> <p><small>Moderately strong scientific evidence (+++) Based on high or medium quality studies with isolated factors that weaken the overall appraisal.</small></p> <p><small>Limited scientific evidence (++) Based on high or medium quality studies having factors that weaken the overall appraisal.</small></p> <p><small>Insufficient scientific evidence (+) Scientific evidence is deemed insufficient when scientific findings are absent, the quality of available studies is low, or studies of similar quality present conflicting findings.</small></p> <p><small>The stronger the evidence, the lower the likelihood that new research findings would affect the documented results within the foreseeable future.</small></p> <p><small>Conclusions SBU's conclusions present an overall appraisal of benefits, risks and cost-effectiveness.</small></p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Treatment of haemophilia A and B</p> <p>1. The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in effects between recombinant and plasma-derived factor concentrates in replacement therapy for haemophilia A and B.</p> <p>2. The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in effects between different dosing strategies in replacement therapy with coagulation factor concentrates. Results from one randomized trial, supported by results from several non-randomized studies, suggest fewer joint bleeds and fewer major</p>
--	--

	<p>bleeds in prophylactic replacement therapy compared with on-demand treatment. Furthermore, regular administration of FVIII starting from early childhood, before the onset of joint bleeds, in patients with severe haemophilia has protective effects against joint damage.</p> <p>3. The scientific evidence is insufficient to determine whether the risk of developing inhibitors against coagulation factors is more, or possibly less, for the prophylactic treatment compared with that seen in the treatment only when necessary on-demand.</p> <p>4. The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in the long-term effects (>6 years of follow-up) of different treatment regimens in haemophilia A and B. Clinical experience and the results from retrospective, observational studies suggest that early prophylactic treatment yields better results than on-demand treatment, but this should be confirmed by prospective, longitudinal studies.</p> <p>5. The scientific evidence is insufficient to determine which doses and dosing intervals are the most effective when using factor concentrates as replacement therapy to inhibit and/or treat bleeding during surgery.</p> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>In most instances, the scientific evidence is insufficient for the questions raised in the review. Concentrates of coagulation factors have good haemostatic effects on acute bleeding and surgical intervention in haemophilia A and B and VWD, but conclusions cannot be drawn about possible differences in the effects of different dosing strategies for acute bleeding and surgery.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien wurde laut Methodenbeschreibung durchgeführt, ist aber nicht hinreichend erläutert.</p>
<p>Castro et al., 2014 [2]. 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>Population: Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade Intervention: current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren) Komparator: conventional interventions Endpunkt: k.A. Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Embase, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP</p>

	<p>Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit ab 1970 bis k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: 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

	<p>Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Critical appraisal: 9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</p> <hr/> <p>4. 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>
<p>Franchini et al., 2013 [3].</p> <p>Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit schwerer Hämophilie A, die aus Plasma gewonnene oder rekombinante Faktor VIII Präparate erhalten</p> <p>Intervention / Komparator: Faktor VIII Präparate</p> <p>Endpunkt: Entwicklung von Hemmkörpern</p> <p>Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von prospektiven Studien</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE (1966 to March week 1, 2013) and EMBASE (1980 to March week 1, 2013)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 Studien, 1421 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Newcastle–Ottawa and the STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) checklist; The NOS is a 9-point scale that assigns points on the basis of the process of selection of the cohorts or the cases and the controls (0–4 points), of the comparability of the cohorts or the cases and the controls (0–2 points), and of the identification of the exposure and the study outcomes (0–3 points); The STROBE Statement consists of a checklist of 22 items, which relate to the title, abstract, introduction, methods, results, and discussion sections of articles. Eighteen items are common to cohort studies, case-control studies, and cross-sectional studies, and four are specific to each of</p>

	the three study designs.
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern zwischen plasmatischen und rekombinanten Faktor VIII Präparaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rates of inhibitors were 0.23 (95% CI: 0.15–0.33) in patients treated with plasma-derived FVIII and 0.29 (95% CI: 0.26–0.32) in patients treated with different recombinant FVIII preparations. The high-titer inhibitor incidence was similar between plasma-derived and recombinant products (0.16, 95% CI: 0.10–0.26 vs. 0.18, 95% CI: 0.15–0.21) <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern je nach Klasse des rekombinanten Produkts.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among recombinant FVIII recipients, overall inhibitor rates were higher in patients treated with first generation recombinant FVIII (0.31; 95% CI: 0.26–0.37), or with second-generation B-domain-deleted (0.30; 95% CI: 0.24–0.37), and third-generation full-length (0.26; 95% CI: 0.20–0.33), than among those treated with second-generation full-length recombinant FVIII products (0.17; 95% CI: 0.07–0.37). However, the observed incidence rates failed to exhibit significant changes due to subtypes by multilevel, mixed effects logistic analysis. <p>Critical appraisal:</p> <p>The quality of the studies, as assessed by the NOS, was high: All the studies met eight of the nine criteria of study quality. The only unmet item was related to comparability criteria, as the studies did not report on statistical methods to adjust for confounding. The quality of reporting, assessed by means of the STROBE checklist, varied among studies. In general, almost all the analyzed studies reported the scientific background, describe setting and locations, included a clear description of the inclusion criteria, and gave a clear definition of outcomes. Less than half of the studies did not provide sufficient information on how the sample size was determined and did not describe measures to reduce potential sources of bias. Sensitivity analysis was rarely reported (6 of 21). All the studies but one did not describe the approach to dealing with missing data or to control confounding or did not describe it clearly. The reporting of the results was variable, but the majority of studies described the characteristics of participants in detail and reported numbers of outcome events. Only one-third of the studies describe clearly statistical methods, but a formal assessment of confounding variables (e.g., odds ratios, risk ratios) was not reported.</p>

	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p><i>The results of our systematic review and meta-analysis, performed using selective quality criteria, do not support the hypothesis that the different types of FVIII products confer different risks of inhibitor development. More solid information on the inhibitor risk associated with the use of plasma-derived and recombinant products are expected to be generated from the randomized controlled SIPPET study, which is currently ongoing.</i></p>
--	--

Leitlinien

<p>Srivastava et al., 2013 [11].</p> <p>Guidelines for the management of hemophilia.</p>	<p>Leitlinie der World Federation of Hemophilia</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>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.</p> <p>LoE und GoR</p> <p>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Question</th> <th>Step 1 (Level 1*)</th> <th>Step 2 (Level 2*)</th> <th>Step 3 (Level 3*)</th> <th>Step 4 (Level 4*)</th> <th>Step 5 (Level 5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>How common is the problem?</td> <td>Local and current random sample surveys (or censuses)</td> <td>Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**</td> <td>Local non-random sample**</td> <td>Case-series**</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)</td> <td>Systematic review of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding</td> <td>Individual cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding</td> <td>Non-convective studies, or studies without consistently applied reference standards**</td> <td>Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)</td> <td>Systematic review of inception cohort studies</td> <td>Inception cohort studies</td> <td>Cohort study or control arm of randomized trial*</td> <td>Case-series or case control studies, or poor quality prognostic cohort study**</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Does this intervention help? (Treatment Benefits)</td> <td>Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials</td> <td>Randomized trial or observational study with dramatic effect</td> <td>Non-randomized controlled cohort/follow-up study**</td> <td>Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>What are the COMMON harms? (Treatment Harms)</td> <td>Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, or of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect</td> <td>Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect</td> <td>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.)**</td> <td>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>What are the RARE harms? (Treatment Harms)</td> <td>Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial</td> <td>Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect</td> <td>Randomized trial</td> <td>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)</td> <td>Systematic review of randomized trials</td> <td>Randomized trial</td> <td>Non-randomized controlled cohort/follow-up study**</td> <td>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. http://www.cebm.net/index.aspx?o=3653. *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.</small></p> <p>Empfehlungen</p> <p>Prophylactic factor replacement therapy</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 IU dL⁻¹ seldom experience spontaneous bleeding and have much better preservation of joint function. [21–24] <p>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. <i>Haemophilia</i> 2001; 7: 446–52.</p>	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-convective 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, or 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	Randomized trial	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
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-convective 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, or 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	Randomized trial	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																																												

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

	<p>plasmatische Präparate gegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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] <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Oldenburg & Brackmann, 2014 [10]. Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A.</p>	<p>Zielsetzung: The aim of this study was to establish the extent to which prophylaxis is currently being used in adult patients with severe haemophilia A.</p> <p>Methodik: A systematic review of the literature was conducted in 2012. Eligible studies were those that reported on the use of prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A, and which had complete data for analysis. Two categories were identified:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Publications summarizing treatment guidelines (group I) - Publications summarizing the results of national studies or surveys (group II) <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frequency of use of prophylaxis - Success of withdrawal of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia <p>Ergebnisse/Fazit: Group I: Only one publication was identified. This was a summary of a guideline on the use of prophylactic FVIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO).</p> <ul style="list-style-type: none"> - For children with severe haemophilia, the guideline recommends that prophylactic infusions of FVIII should be given in order to prevent haemarthroses and other bleeding episodes. - In terms of prophylaxis in adults with severe haemophilia A, the
--	--

recommendation is that patients should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. If significant haemarthroses occur after discontinuation of prophylaxis, it is recommended that prophylaxis should be reinstated to prevent further joint damage and maintain quality of life (QoL). According to the guidelines, patients on longterm prophylaxis should have their regimens critically reviewed at least every 6 months and, if no breakthrough bleeds have occurred, a trial of FVIII dose reduction is recommended.+

Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010;149:498–507.

Group II: Three publications were identified. Combining analysis of the available data from these three published studies suggests that, overall, almost 45% of adult patients with severe haemophilia A are treated with prophylactic regimens of FVIII.

Primärstudien

Eine Suche nach Primärstudien wurde nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 16.02.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	hemophilia* or haemophilia*.ti,ab,kw
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 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.02.2016

#	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	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[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 ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/16"[PDAT])
12	#11 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.02.2016

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
#4	(#) 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])
	(#N) AND ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/16"[PDAT])

Literatur:

1. **Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, et al.** Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012;18(2):158-165.
2. **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.
3. **Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, et al.** Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(7):752-766.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum 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 [online]. 07.05.2015. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Turoctocog alfa [online]. 03.07.2014. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015. Köln (GER): IQWiG 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG - Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07 [online]. 28.05.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.

8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A14-08 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. **Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK.** Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2011; (9):CD003429. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003429.pub4/abstract>.
10. **Oldenburg J, Brackmann HH.** Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. Thromb Res 2014;134 Suppl 1:S33-37.
11. **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.
12. **Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU).** Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease: A Systematic Review. Stockholm (SWE): SBU; 2011.