

Emicizumab

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

gültig bis: unbefristet

Beschluss vom: 17. Oktober 2019
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019
BAnz AT 10.12.2019 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. März 2018):

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

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

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d: Ergebnis aus ANCOVA, sofern nicht anders angegeben

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

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

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

h: eigene Berechnung des IQWiG

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

ca. 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹:

Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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