

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emicizumab (Hemlibra[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) (Angabe je Anwendungsgebiet)	11
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten.....	15
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens– Emicizumab-Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	16
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Therapiebedarf und Attribute von Emicizumab	19
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht Datenquellen/Vergleiche	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
aPCC (FEIBA NF)	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA NF)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
rFVIIa	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa (Eptacog alfa (aktiviert), NovoSeven [®])
RR	Rate Ratio (ABR) bzw. Relatives Risiko (Gesundheitszustand, Lebensqualität, Verträglichkeit)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TE	Thromboembolie
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Julia Wagle
Position:	Head of HTA & Value Strategy
Adresse:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon:	+49 (0) 7624 / 14-2776 +49 (0) 172 / 7946581
Fax:	+49 7624 14 3208
E-Mail:	grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration Limited
Anschrift:	6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Emicizumab
Handelsname:	Hemlibra®
ATC-Code:	B02BX06

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Emicizumab (Hemlibra®) ist der erste monoklonale Antikörper, der für die Behandlung der Hämophilie A mit Faktor VIII (FVIII)-Hemmkörpern zugelassen ist.

Emicizumab bindet gleichzeitig an Faktor IX und Faktor X (bisppezifisch), ersetzt FVIII und imitiert so den physiologischen Ablauf der Blutgerinnung. Durch seine Struktur ist Emicizumab auch in Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern wirksam. Aufgrund dieses innovativen und effektiven Wirkmechanismus in Verbindung mit der Halbwertszeit von ca. 28 Tagen, die eine einmal wöchentliche subcutane Gabe ermöglicht, wurde Emicizumab im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens in der Europäischen Union für die prophylaktische Therapie der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern zugelassen.

Bisher stehen Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern zwei Therapieoptionen zur Verfügung:

- Bypassing-Präparate (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa (Eptacog alfa (aktiviert), NovoSeven®), aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC (FEIBA NF)), die den FVIII-Schritt der Gerinnungskaskade umgehen und auch in Anwesenheit von Hemmkörpern zu einer Blutgerinnung führen.
- FVIII-Präparate in höherer Dosis, die die Hemmkörper sättigen und mit der residualen FVIII-Aktivität die Gerinnungskaskade aktivieren. Dies ist nur für Patienten mit dauerhaft niedrigem Hemmkörper-Titer (< 5 Bethesda Einheiten) geeignet.

Diese Optionen sind sowohl für die Bedarfsbehandlung, als auch für die Routineprophylaxe (mit Ausnahme von Eptacog alfa (aktiviert)) verfügbar, jedoch mit häufigen intravenösen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infusionen verbunden, so dass etwa 50 % der Patienten auf eine prophylaktische Therapie verzichten.

Für Kinder und Erwachsene aller Altersgruppen mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern bedeutet Emicizumab eine einfach applizierbare Prophylaxe mit sehr gutem Schutz vor lebensbedrohlichen und anderen Blutungen sowie deren Folgen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Hemlibra [®] wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	23.02.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten in höherer Dosis (abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie dem FVIII-Hemmkörper Titer) oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (aPCC (FEIBA NF)). Diese werden prophylaktisch oder als Bedarfsbehandlung gegeben. Für die Bedarfsbehandlung ist zusätzlich auch Eptacog alfa (aktiviert) (NovoSeven [®]) zugelassen. Die jeweiligen Zulassungen sind zu beachten.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Roche folgt der Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass die ZVT die Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität umfasst.

Aus Sicht von Roche ist die ZVT jedoch aufgrund der aktuellen Versorgungsrealität in Deutschland auch im breiteren Kontext der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern zu bestimmen. In der Versorgung stellen sowohl die Prophylaxe als auch die Bedarfsbehandlung gleichermaßen angewendete Therapieregime dar. Einer aktuellen Erhebung zufolge wird in Deutschland etwa die Hälfte aller Patienten mit FVIII-Hemmkörpern prophylaktisch behandelt: 54 % der Kinder und 55 % der Erwachsenen. In den relevanten Leitlinien werden weder Bedarfsbehandlung noch Prophylaxe bevorzugt empfohlen, da die Behandlung nach patientenindividuellen Faktoren erfolgen sollte und keines der beiden Regime auf Grundlage der verfügbaren Evidenz hervorzuheben sei. Beide Behandlungsansätze stehen somit in der Therapie der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gleichberechtigt nebeneinander und sind im deutschen Versorgungskontext klinisch relevant. Daher kommen beide Behandlungsstrategien als ZVT einer neuen Therapieoption in dieser Population in Frage. Zudem liegt bislang nicht genügend Evidenz im Bereich der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern für eine eindeutige Präferenz der Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung bezüglich des Kriteriums 4 in Kapitel 5 § 6 (3) Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BAs vor. Nur durch den Vergleich mit beiden Therapieregimen wird die Nutzenbewertung von Emicizumab dem therapeutischen Alltag gerecht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden drei Studien identifiziert. In der RCT HAVEN 1 (BH29884) wurde die Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich mit der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Jugendlichen (> 12 Jahre) und Erwachsenen mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern untersucht. Die einarmige Studie HAVEN 2 (BH29992) untersuchte die Emicizumab-Prophylaxe in der pädiatrischen Population. Bei der dritten identifizierten Studie handelt es sich um eine prospektiv geplante nicht-interventionelle Studie (NIS; BH29768), in der unter anderem Patienten während ihrer prophylaktischen Therapie mit Bypassing-Präparaten beobachtet wurden.

Ein Teil der Patienten aus der NIS wurde anschließend in die HAVEN 1 bzw. die HAVEN 2 eingeschlossen. Basierend auf der einheitlichen Datenerfassung und der durchgängig gleichen Patienten können die Daten der NIS in Kombination mit den Emicizumab-Armen der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 für einen intraindividuellen Vergleich herangezogen werden. Das Studienprogramm von Emicizumab erlaubt damit den Vergleich zu den beiden, in der Versorgung relevanten, Therapieregimen Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.

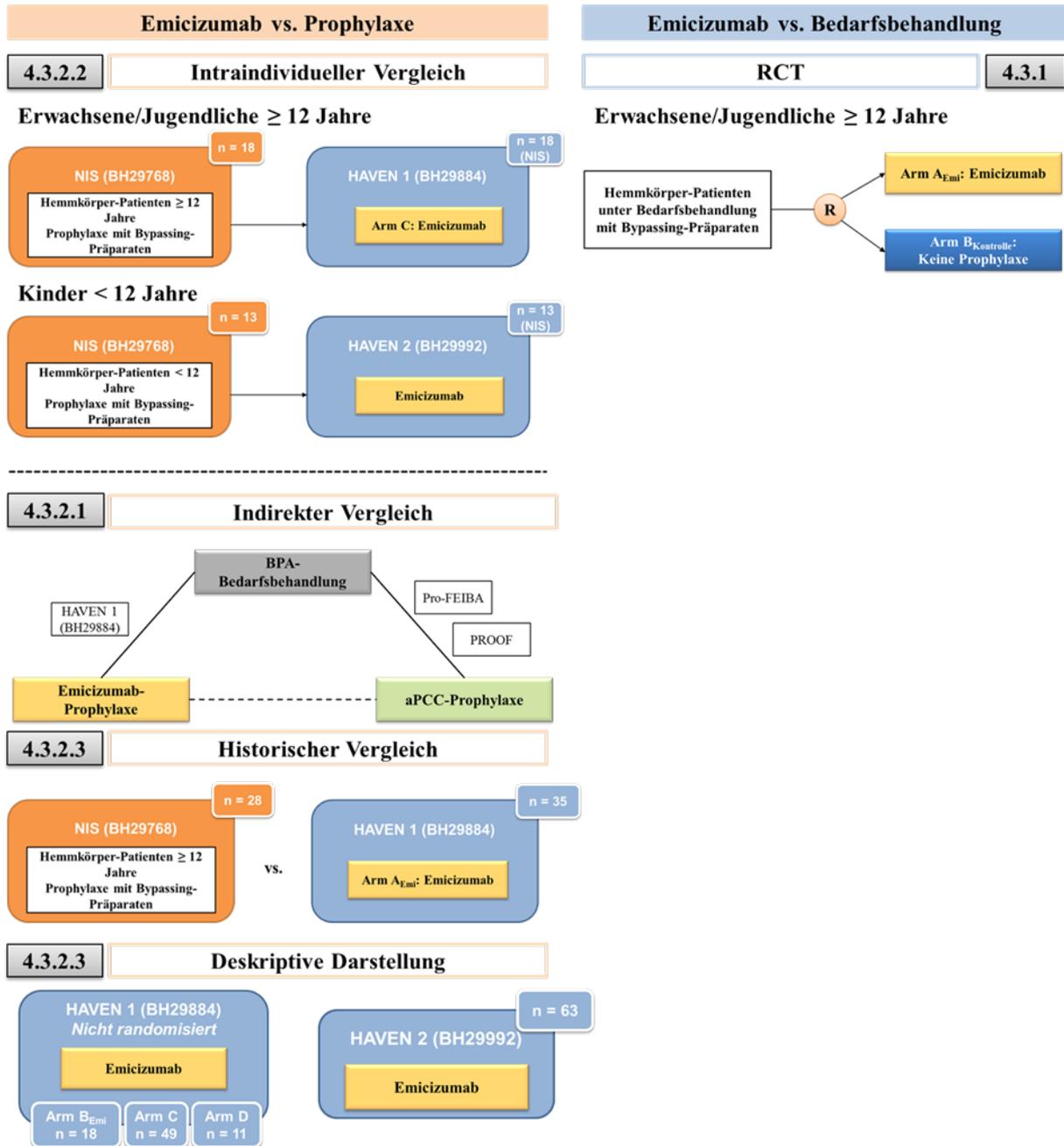


Abbildung 1: Übersicht Datenquellen/Vergleiche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	Effektschätzer [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
	Erwachsene/Jugendliche	Kinder	
Morbidität – ABR			
Alle Blutungsepisoden	RR: 0,16 [0,07; 0,34] p-Wert < 0,0001	RR: 0,16 [0,07; 0,36] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Behandelte Blutungsepisoden	RR: 0,12 [0,05; 0,32] p-Wert < 0,0001	RR: 0,02 [0,01; 0,06] p-Wert < 0,0001	
Gelenkblutungsepisoden	RR: 0,06 [0,02; 0,15] p-Wert < 0,0001	RR: 0,02 [0,01; 0,08] p-Wert < 0,0001	
Morbidität – Gesundheitszustand			
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	RR: 1,60 [0,57; 4,47] p-Wert: 0,3701	-	Zusatznutzen
ANCOVA zur Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu W25	Mittelwertdifferenz: 16,60 [0,88; 32,31] p-Wert: 0,0394	-	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil mit Verbesserung um 7 Punkte	RR: 2,33 [0,70; 7,82] p-Wert: 0,1698	-	Zusatznutzen
ANCOVA zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores von Baseline zu Woche 25	Mittelwertdifferenz: -28,09 [-50,96; -5,22] p-Wert: 0,0202	-	
Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil mit Verbesserung um 5 Punkte	RR: 2,50 [0,86; 7,31] p-Wert: 0,0943	-	Kein Zusatznutzen
Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil mit Verbesserung um 4 Punkte	-	RR: 1,00 [0,57; 1,74] p-Wert: 1,0000	
Verträglichkeit			
UE	RR: 1,42 [1,04; 1,93] p-Wert = 0,0261	RR: 1,63 [1,06; 2,50] p-Wert = 0,0268	Kein Zusatznutzen
UE ≥ Grad 3	RR: 1,33 [0,38; 4,73] p-Wert = 0,6558	RR: 0,67 [0,17; 2,67] p-Wert = 0,5664	
SUE	RR: 0,67 [0,25; 1,78] p-Wert = 0,4174	RR: 1,33 [0,38; 4,73] p-Wert = 0,6558	
Zusatznutzen			Erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens– Emicizumab-Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – ABR*			
Alle Blutungsepisoden	RR: 0,20 [0,10; 0,38]	< 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Behandelte Blutungsepisoden	RR: 0,12 [0,06; 0,27]	< 0,0001	
Gelenkblutungsepisoden	RR: 0,11 [0,02; 0,52]	0,0052	
Morbidität – Gesundheitszustand			
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	RR: 1,65 [0,72; 3,77]	0,2382	Zusatznutzen
ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline	Mittelwertdifferenz: 9,72 [1,82; 17,62]	0,0171	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte	RR: 10,32 [1,52; 70,10]	0,0169	Erheblicher Zusatznutzen
Verträglichkeit			
UE	RR: 1,71 [1,05 ; 2,76]	0,0301	Kein Zusatznutzen
UE ≥ Grad 3	RR: 0,40 [0,10 ; 1,58]	0,1907	
SUE	RR: 0,53 [0,15 ; 1,87]	0,3235	
Zusatznutzen			Erheblich

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten

- einen erheblichen Zusatznutzen für die Reduktion jeglicher spontaner oder traumatischer Blutungsereignisse.
- für den Endpunkt Gesundheitszustand einen Zusatznutzen.
- einen Zusatznutzen für die Verbesserung der Lebensqualität für Erwachsene.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

- einen erheblichen Zusatznutzen für die Reduktion jeglicher spontaner oder traumatischer Blutungsereignisse.
- für den Endpunkt Gesundheitszustand einen Zusatznutzen.
- einen erheblichen Zusatznutzen für die Verbesserung der Lebensqualität.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen ist über einen prospektiven, intraindividuellen Vergleich für die prophylaktische Therapie und einen randomisiert, kontrollierten Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten demonstriert worden. Die Ergebnissicherheit wird mit einem Anhaltspunkt eingeschätzt.

Emicizumab hat einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern entsteht bei der Substitutionstherapie mit FVIII bei Hämophilie A-Patienten und ist eine mitunter lebensbedrohliche Therapiekomplication. Die FVIII-Hemmkörper entstehen bei bis zu einem Drittel aller Patienten mit schwerer Hämophilie A und schränken die Wirksamkeit der FVIII-Substitutionstherapie deutlich ein oder heben diese komplett auf. FVIII-Hemmkörper binden, aufgrund der von FVIII verschiedenen Struktur, nicht an Emicizumab. Emicizumab ist daher unabhängig von der Anwesenheit und Menge an FVIII-Hemmkörpern wirksam.

Zusammenfassend besteht die Zielpopulation für Emicizumab entsprechend der Zulassung aus Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern haben schwerere Folgeschäden als Patienten ohne FVIII-Hemmkörper, da die Blutungskontrolle unter Bypassing-Präparaten der von FVIII-Produkten unterlegen ist. Sie leiden häufig unter hämophiler Arthropathie und/oder Schmerzen, Bewegungseinschränkung und Gelenkdeformitäten.

Die Lebensqualität wird durch die hohe Zahl an Infusionen und Arztterminen belastet und der Alltag stark eingeschränkt. Nicht nur erwachsene Patienten müssen den Aufwand der prophylaktischen Therapie gegen das Risiko einer Blutung abwägen, sondern auch Eltern für ihre betroffenen Kinder. Der Alltag ist aufgrund der Therapiebedürfnisse drastisch umzustellen.

Der therapeutische Bedarf für eine effektive, für alle Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern durchführbare, prophylaktische Therapie ist sehr hoch. Ziele sind die Verhinderung potenziell lebensbedrohlicher Blutungen, die Behandlung von Blutungen, deren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen und die Integration der Patienten in ein normales soziales Leben.

Emicizumab verbessert die Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern bedeutend durch seine innovativen Attribute und adressiert den hohen therapeutischen Bedarf. Es unterscheidet sich deutlich von derzeitigen Therapieoptionen, da die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wiederhergestellt wird. Emicizumab hat eine hohe Wirksamkeit in der Vermeidung von Blutungen und Gelenkblutungen und eine lange Halbwertszeit ermöglicht die einmal wöchentliche subcutane Applikation.

Mit Emicizumab werden die Therapieziele unabhängig von der Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern unter geringer Belastung für die Patienten und deren Umfeld erreicht.

Tabelle 1-11: Therapiebedarf und Attribute von Emicizumab

Therapieziele der Hämophilie A (Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer)	Attribute von Emicizumab
Verhütung von Blutungen und die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden	Hohe Wirksamkeit in der Vermeidung von Blutungen
Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen	Hohe Wirksamkeit in der Vermeidung von Gelenkblutungen
Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben	Lange Halbwertszeit mit einmal wöchentlicher subcutaner Applikation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Unsicherheitsspanne)
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	101 (94-125)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	Erheblich	101

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	520.020,65	52.522.086

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
52.522.086

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	520.020,65	52.522.086

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
52.522.086

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Bypassing Agent					
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA NF)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	877.149,00 – 7.622.842,50	88.592.049 – 769.907.093
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)					
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	506.797,20	51.186.517
		Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	559.890,24	56.548.914
		Octocog alfa (z. B. Kovaltry [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	509.396,16	51.449.012
		Octocog alfa (KOGENATE [®] Bayer, Helixate [®] NexGen, Recombinate Anti-hämophilie Faktor)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	594.295,52	60.023.848
		Octocog alfa (ADVATE)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	584.766,00	59.061.366
		Octocog alfa (Iblias)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	491.946,00	49.686.546
		Efmoroctocog alfa (ELOCTA)	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	440.825,99	44.523.425
		Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	525.206,50	53.045.857
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	500.764,68	50.577.233
		Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	473.769,66	47.850.736
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Hochdosis)					
A	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi [®])	Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	449.403,50	45.389.754

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. Nach angemessener Unterweisung in die subkutane Injektionstechnik kann ein Patient Hemlibra auch selbst injizieren oder eine Betreuungsperson des Patienten kann die Injektion durchführen, wenn der Arzt dies für angemessen hält.

Dosierung

Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten (einschließlich Routineprophylaxe), wie z.B. aPCC (FEIBA NF) und rFVIIa, sollte am Tag vor Beginn der Therapie mit Hemlibra abgesetzt werden. 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). Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet. Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen. Eine versäumte geplante Injektion mit Hemlibra ist sobald wie möglich, bis einen Tag vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nachzuholen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC (FEIBA NF) einnehmen, sollten sie auf die Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) hin überwacht werden. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit hohem Risiko für eine TMA behandelt werden. Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC (FEIBA NF) erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer Thromboembolie (TE) hin überwacht werden. Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra beendet werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit TMA und TE, zur Anwendung von Bypassing-Präparaten und zum Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests enthalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die klinische Erfahrung weist auf eine Wechselwirkung zwischen Emicizumab und aPCC (FEIBA NF) hin. Auf Grundlage von präklinischen Versuchen besteht die Möglichkeit einer Hyperkoagulabilität unter rFVIIa oder FVIII in Kombination mit Emicizumab. Emicizumab erhöht das Gerinnungspotential, daher kann die zum Erreichen der Hämostase benötigte Gerinnungsfaktor-Dosis niedriger ausfallen als ohne Prophylaxe mit Hemlibra. Bei der Anwendung systemischer Antifibrinolytika in Kombination mit aPCC (FEIBA NF) oder rFVIIa muss bei Patienten, die Emicizumab erhalten, die Möglichkeit des Auftretens thrombotischer Ereignisse in Betracht gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen, die schwanger werden können und Hemlibra erhalten, müssen während und mindestens 6 Monate nach Abschluss der Therapie mit Hemlibra eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Hemlibra sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können Durchstechflaschen ungeöffnet bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. Ungeöffnete Durchstechflaschen können nach Aufbewahrung bei Raumtemperatur wieder im Kühlschrank gelagert werden. Bei Aufbewahrung außerhalb und anschließender Aufbewahrung im Kühlschrank darf die Gesamtaufbewahrungsdauer außerhalb des Kühlschranks 7 Tage nicht überschreiten. Die Durchstechflaschen sollten niemals Temperaturen über 30 °C ausgesetzt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel, sobald es von der Durchstechflasche in die Spritze überführt wurde, unverzüglich angewendet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen (Patientenpass und Trainingsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen)
- Schulungsmaterial für Laborpersonal