

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: 12.03.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	15
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Übersicht intraindividuelle Vergleich NIS vs. HAVEN 3	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FIXa	Aktivierter Gerinnungsfaktor IX
FX	Gerinnungsfaktor X
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
mAK	Monoklonaler Antikörper
NIS	Nicht-interventionelle Studie
RR	Rate Ratio / Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse

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 (0) 7624 / 14 3208
E-Mail:	Grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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 sowie für die schwere Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper zugelassen ist.

Zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen in der Indikation schwere Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper stehen gegenwärtig verschiedene plasmatische und rekombinante FVIII-Präparate mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften als therapeutische Optionen zur Verfügung. Diese substituieren mehrmals wöchentlich intravenös den genetisch bedingt fehlenden FVIII, sodass die Blutgerinnung stattfinden kann.

Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig an die Faktoren IXa (FIXa) und X (FX) bindet und damit seine Wirkung an der Stelle in der Gerinnungskaskade entfaltet, an der normalerweise FVIII aktiv wäre. Durch seine strukturelle Differenzierung von FVIII ist Emicizumab (auch in Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern) wirksam und stellt die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder her. Mit einer Halbwertszeit von 28 bis 34 Tagen bietet Emicizumab Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A einen kontinuierlichen, zuverlässigeren und langanhaltenden Schutz vor lebensbedrohlichen und jeglichen anderen Blutungen und deren Folgen aufgrund konstanter Wirkspiegel. Die subkutane, ein-, zwei- oder vierwöchentliche Applikation von Emicizumab bedeutet eine niedrige Therapielast für die Patienten.

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 schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	13.03.2019	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
Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	23.02.2018

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 (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hämophilie A	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe. Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel 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 im Sinne einer Routineprophylaxe umfasst.

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)

Der medizinische Zusatznutzen wird anhand eines prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleichs zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und der im deutschen Versorgungsalltag als Standardtherapie angesehenen Prophylaxe mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten bewertet. Speziell in der Indikation der Hämophilie A ist aufgrund der phänotypischen Unterschiede und patientenindividuellen Therapie ein intraindividueller Vergleich methodisch zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. In diesen Vergleich wurden jugendliche und erwachsene Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, die an der nicht-interventionellen Studie (NIS) BH29768 teilnahmen und anschließend in der HAVEN 3 (BH30071) mit Emicizumab behandelt wurden, eingeschlossen (siehe Abbildung 1-1). Voraussetzung für den Einschluss in den intraindividuellen Vergleich waren: zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII, mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

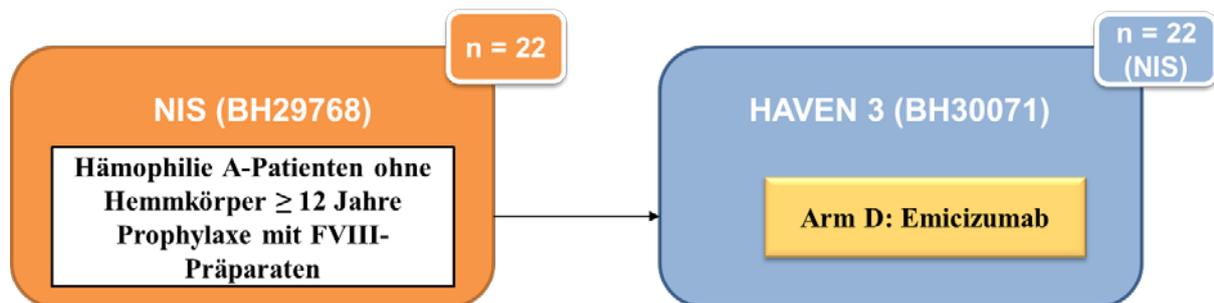


Abbildung 1-1: Übersicht intraindividuellen Vergleich NIS vs. HAVEN 3

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Alle Blutungsepisoden
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Behandelte Blutungsepisoden
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR) – Gelenkblutungsepisoden
 - Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. FVIII-Prophylaxe

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – ABR		
Alle Blutungen	RR: 0,57 [0,36; 0,92] p-Wert: 0,0197	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Anteil Patienten mit null Blutungen: 40,9 % vs. 31,8 %	
Behandelte Blutungen	RR: 0,47 [0,26; 0,87] p-Wert: 0,0153	
	Anteil Patienten mit null Blutungen: 50,0 % vs. 36,4 %	
Gelenkblutungen	RR: 0,47 [0,20; 1,09] p-Wert: 0,0774	
	Anteil Patienten mit null Blutungen: 72,7 % vs. 50,0 %	
Morbidität – Gesundheitszustand		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS- Verbesserung um 10 Punkte	-	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Haem-A-QoL Gesamtscore Anteil mit Verbesserung um 7 Punkte	RR: 0,57 [0,19; 1,74] p-Wert: 0,3236	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit		
UE	RR: 1,54 [1,07; 2,22] p-Wert: 0,0206	Kein Zusatznutzen
UE Grad 3	-	
UE Grad 4	-	
SUE	-	
Zusatznutzen		Nicht quantifizierbar
Abkürzungen: -: < 10 Ereignisse; ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; RR: Rate Ratio (ABR); RR: Relatives Risiko (Gesundheitszustand, Lebensqualität, Verträglichkeit); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;		

Geben Sie in Tabelle 1-9 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Schwere Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %)	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 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 FVIII-Präparaten

- einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Reduktion jeglicher spontanen oder traumatischen Blutungsereignisse.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.
- eine einfache subkutane Applikation in ein-, zwei- oder vierwöchentlichem Intervall.

Der Zusatznutzen wurde über einen prospektiven, intraindividuellen Vergleich demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird mit einem Anhaltspunkt eingeschätzt. Im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe zeigt Emicizumab **beträchtliche Effekte bei der Reduktion jeglicher Blutungsrate**. Aufgrund der geringen Fallzahl wird über alle Domänen hinweg das Ausmaß des Zusatznutzens als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

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 Zielpopulation von Emicizumab sind entsprechend der Zulassung Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel mit FVIII-Restaktivität < 1 %) aller Altersgruppen, die substitutionspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind.

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)

Das zentrale Therapieziel der Behandlung der Hämophilie A ist die Verhinderung von Blutungen, um Komplikationen und Folgeschäden zu vermeiden. Die Prophylaxe bei der schweren Hämophilie A basiert auf der Rationale, Blutungsereignisse zu verhindern. Der bisherige Standard erfordert eine regelmäßige intravenöse Substitution von FVIII gemäß Zulassung mindestens ein- bis dreieinhalb Mal pro Woche. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass es unter den gegenwärtig verfügbaren Therapieoptionen bisher nicht möglich ist, Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A gänzlich zu verhindern und somit der Entwicklung von Folgeschäden effektiv vorzubeugen. Hinzu kommt eine große Belastung des Patienten durch die häufige, intravenöse Applikation der FVIII-Präparate sowie das Risiko, Hemmkörper gegen FVIII zu entwickeln. Letzteres stellt eine zentrale Komplikation bei der Anwendung von FVIII-Präparaten dar. Daraus leitet sich ein therapeutischer Bedarf ab.

Emicizumab ist aufgrund seiner Attribute (bispezifischer mAK, subkutane ein-, zwei- oder vierwöchentliche Gabe) eine bedeutende Verbesserung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Es ist das erste Präparat zur Behandlung der Hämophilie A, das kein Risiko für die Entstehung von FVIII-Hemmkörpern aufweist und somit allen substitutionspflichtigen Patienten einen deutlich verbesserten Schutz vor jeglichen Blutungen und deren Folgekomplikationen bietet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Schwere Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %)	1.975 (1.940 – 2.010)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Schwere Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %)	Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper	Nicht quantifizierbar	1.975 (1.940 – 2.010)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* maximale Anzahl Patienten, Überschätzung der Zielpopulation

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 1-12 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 1-12: 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		
		Emicizumab (Hemlibra®) 1x wöchentlich	
		Erwachsene: 670.660,98	Erwachsene: 912.098.937
		12 – < 18 Jahre: 520.020,65	12 – < 18 Jahre: 112.844.482
		6 – < 12 Jahre: 298.392,54	6 – < 12 Jahre: 59.081.723
		< 6 Jahre: 150.640,33	< 6 Jahre: 30.128.066
		Emicizumab (Hemlibra®) alle 2 Wochen	
		Erwachsene: 630.834,19	Erwachsene: 857.934.500
		12 – < 18 Jahre: 484.526,76	12 – < 18 Jahre: 105.142.307
		6 – < 12 Jahre: 260.010,33	6 – < 12 Jahre: 51.482.045
		< 6 Jahre: 149.196,27	< 6 Jahre: 29.839.254
		Emicizumab (Hemlibra®) alle 4 Wochen	
		Erwachsene: 630.834,19	Erwachsene: 857.934.500
		12 – < 18 Jahre: 483.082,08	12 – < 18 Jahre: 104.828.812
		6 – < 12 Jahre: 260.010,33	6 – < 12 Jahre: 51.482.045
		< 6 Jahre: 130.005,16	< 6 Jahre: 26.001.033
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*	
Emicizumab (Hemlibra®) 1x wöchentlich	1.114.153.208 ^a
Emicizumab (Hemlibra®) alle 2 Wochen	1.044.398.106 ^a
Emicizumab (Hemlibra®) alle 4 Wochen	1.040.246.390 ^a
a: Summe über alle Altersgruppen	
* maximale Anzahl Patienten, Überschätzung der Zielpopulation	

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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	Emicizumab (Hemlibra[®]) 1x wöchentlich			
		Erwachsene	670.660,98	1.726.952.032	
		12 – < 18 Jahre	520.020,65	188.767.498	
		6 – < 12 Jahre	298.392,54	97.275.968	
		< 6 Jahre	150.640,33	54.682.439	
		Emicizumab (Hemlibra[®]) alle 2 Wochen			
		Erwachsene	630.834,19	1.624.398.042	
		12 – < 18 Jahre	484.526,76	175.883.215	
		6 – < 12 Jahre	260.010,33	84.763.367	
		< 6 Jahre	149.196,27	54.158.246	
		Emicizumab (Hemlibra[®]) alle 4 Wochen			
		Erwachsene	630.834,19	1.624.398.042	
		12 – < 18 Jahre	483.082,08	175.358.796	
		6 – < 12 Jahre	260.010,33	84.763.367	
		< 6 Jahre	130.005,16	47.191.874	
		a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
* maximale Anzahl Patienten, Überschätzung der Zielpopulation					

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*	
Emicizumab (Hemlibra [®]) 1x wöchentlich	2.067.677.937
Emicizumab (Hemlibra [®]) alle 2 Wochen	1.939.202.870
Emicizumab (Hemlibra [®]) alle 4 Wochen	1.931.712.079
a: Summe über alle Altersgruppen	
* maximale Anzahl Patienten, Überschätzung der Zielpopulation	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (ZVT)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*		
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung						
A	Hämophilie A	Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	506.797,20 – 579.196,80	689.244.192 – 787.707.648		
			12 – < 18 Jahre	361.998,00 – 434.397,60	78.553.566 – 94.264.279		
		Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	200.986,24 – 732.164,16	273.341.286 – 995.743.258		
			12 – < 18 Jahre	143.561,60 – 559.890,24	31.152.867 – 121.496.182		
			6 – < 12 Jahre	114.849,28 – 301.479,36	22.740.157 – 59.692.913		
			< 6 Jahre	57.424,64 – 172.273,92	11.484.928 – 34.454.784		
		Octocog alfa (z. B. Kovaltry ^{®**})	Erwachsene	237.718,00 – 713.154,00	323.296.480 – 969.889.440		
			12 – < 18 Jahre	169.798,72 – 509.396,16	36.846.322 – 110.538.967		
			6 – < 12 Jahre	101.879,44 – 418.292,25	20.172.129 – 82.821.866		
			< 6 Jahre	67.919,28 – 179.268,63	13.583.856 – 35.853.726		
		Octocog alfa (KOGENATE [®] Bayer, Helixate [®] NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor)	Erwachsene	278.861,50 – 836.584,50	379.251.640 – 1.137.754.920		
			12 – < 18 Jahre	199.186,96 – 597.560,88	43.223.570 – 129.670.711		
			6 – < 12 Jahre	119.512,42 – 358.535,43	23.663.459 – 70.990.015		
			< 6 Jahre	79.674,54 – 179.268,63	15.934.908 – 35.853.726		
		Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	274.390,20 – 823.170,60	373.170.672 – 1.119.512.016		
			12 – < 18 Jahre	195.993,00 – 587.979,00	42.530.481 – 127.591.443		
			6 – < 12 Jahre	117.595,80 – 352.787,40	23.283.968 – 69.851.905		
			< 6 Jahre	100.245,60 – 267.321,60	20.049.120 – 53.464.320		
		Octocog alfa (Iblias)	Erwachsene	229.574,80 – 688.724,40	312.221.728 – 936.665.184		
			12 – < 18 Jahre	163.982,00 – 491.946,00	35.584.094 – 106.752.282		
			6 – < 12 Jahre	98.389,20 – 403.963,35	19.481.062 – 79.984.743		
			< 6 Jahre	65.592,80 – 230.836,20	13.118.560 – 46.167.240		
				Efmoroctocog alfa	Erwachsene	184.121,33 –	250.405.009 –

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (ZVT)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		(ELOCTA)		752.177,58	1.022.961.509
			12 – < 18 Jahre	143.205,56 – 581.228,74	31.075.607 – 126.126.637
			6 – < 12 Jahre	81.831,54 – 307.709,62	16.202.645 – 60.926.505
			< 6 Jahre	40.915,77 – 136.759,56	8.183.154 – 27.351.912
		Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Erwachsene	246.443,66 – 739.329,15	335.163.378 – 1.005.487.644
			12 – < 18 Jahre	176.031,36 – 528.092,25	38.198.805 – 114.596.018
			6 – < 12 Jahre	105.619,06 – 316.855,35	20.912.574 – 62.737.359
			< 6 Jahre	70.412,30 – 158.428,59	14.082.460 – 31.685.718
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Erwachsene	269.642,88 – 654.845,88	366.714.317 – 890.590.397
			12 – < 18 Jahre	192.602,28 – 500.764,68	41.794.695 – 108.665.936
			6 – < 12 Jahre	154.081,20 – 308.162,40	30.508.078 – 61.016.155
			< 6 Jahre	77.040,60 – 154.081,20	15.408.120 – 30.816.240
		Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma [®])	Erwachsene	222.307,18 – 666.921,54	302.332.787 – 907.005.828
			12 – < 18 Jahre	158.790,32 – 476.372,79	34.457.499 – 103.372.895
			6 – < 12 Jahre	95.274,68 – 285.824,04	18.864.387 – 56.593.160
			< 6 Jahre	63.516,86 – 142.912,02	12.703.372 – 28.582.404
		Damoctocog alfa pegol (Jivi [®])	Erwachsene	507.107,12 – 679.540,94	689.665.683 – 924.175.678
			12 – < 18 Jahre	368.804,80 – 485.386,49	80.030.642 – 105.328.868
		Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi [®])***	Erwachsene	210.874,56 – 632.621,85	286.789.402 – 860.365.716
			12 – < 18 Jahre	150.624,86 – 451.872,75	32.685.595 – 98.056.387
			6 – < 12 Jahre	90.375,16 – 271.123,65	17.894.282 – 53.682.483
			< 6 Jahre	60.249,70 – 135.562,74	12.049.940 – 27.112.548

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
*: GKV-Kosten bei vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelten Patientengruppen
**-. Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von KOGENATE[®] Bayer. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: Helixate[®] NexGen, Recombinate Antihämophilie Faktor.
***: Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von Fanhdi[®]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate[®], Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi[®], Haemate[®] P, Haemocitin SDH[®], IMMUNATE STIM plus[®], OCTANATE, Voncento, Wilate).

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 Routine-Prophylaxe), wie z.B. aPCC und rFVIIa, sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra abgesetzt werden. Die Faktor VIII-Prophylaxe (FVIII-Prophylaxe) kann über die ersten 7 Tage der Behandlung mit Hemlibra fortgesetzt werden. Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von der Erhaltungsdosis von entweder 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3 mg/kg alle zwei Wochen oder 6 mg/kg alle vier Wochen. Alle Dosen werden als subkutane Injektion appliziert. 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 hin. Auf Grundlage von präklinischen Versuchen besteht die Möglichkeit einer Hyperkoagulabilität unter rFVIIa oder FVIII in Kombination mit Emicizumab. Emicizumab erhöht das Gerinnungspotenzial, daher kann die zum Erreichen der Hämostase benötigte FVIIa- oder FVIII -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. Durchstechflaschen, die mehr als 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden oder Temperaturen über 30 °C ausgesetzt waren, sind zu entsorgen. 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