



IQWiG-Berichte – Nr. 779

Emicizumab (Hämophilie A) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-26
Version: 1.0
Stand: 13.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-26

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Wolfgang Eberl, Klinikum Braunschweig gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Braunschweig

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Bent Müller
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Inga Overesch
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Emicizumab, Hämophilie A, Nutzenbewertung

Keywords: Emicizumab, Hemophilia A, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Indirekter Vergleich	8
2.3.2 Vorher-nachher-Vergleich.....	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	18
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	19
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	19
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	19
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	19
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	19
2.7.3.2 Studienpool	22
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	23
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	23
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	23
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	23
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	23
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	23

2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	24
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	24
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	24
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	25
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	25
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	25
3	Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	26
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	26
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	26
3.1.3	Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	28
3.2.1	Behandlungsdauer	28
3.2.2	Verbrauch	29
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	30
3.2.6	Versorgungsanteile	31
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	31
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	33
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
5	Literatur	38
Anhang A	– Vom pU vorgelegte Studien zum indirekten Vergleich.....	42
Anhang B	– Vom pU vorgelegte Studien zum Vorher-nachher-Vergleich.....	49

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab	3
Tabelle 3: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab	7
Tabelle 5: Ergebnisse (Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten	12
Tabelle 6: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 7: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	33
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	34
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII- Präparaten	42
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten	45
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs Routineprophylaxe mit FVIII	47
Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vorher-nachher- Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII- Präparaten	49
Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention – Vorher-nachher-Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten	51
Tabelle 15: Ergebnisse (jährliche Blutungsrate) – Vorher-nachher-Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten	51

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten.....	8
Abbildung 2: Studiendesign der Studie HAVEN 3.....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DHR	Deutsches Hämophileregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.03.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.03.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung zur Nutzenbewertung

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab

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.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 6 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU 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.

Die weiteren vom pU identifizierten Daten für einen Vorher-nachher-Vergleich sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Indirekter Vergleich

Für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten hat der pU in seinem Dossier die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs geprüft. Da in der von ihm durchgeführten Studie HAVEN 3 die Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen wurde, stellt letztere dabei den Brückenkomparator für den indirekten Vergleich dar. Zu zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU die Studie SPINART, in der die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen wurde.

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.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden 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]).

Zusammenfassend 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.

Für die Endpunkte, behandelte Blutungen und Gelenkblutungen, ergeben sich aus dem berechneten indirekten Vergleiche keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit einem rekombinanten Faktor VIII-Präparat.

Vorher-nachher-Vergleich

Der pU legt zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten einen Vorher-nachher-Vergleich vor.

Der Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 als auch an der Zulassungsstudie HAVEN 3 teilgenommen haben.

Bei der Studie BH29768 handelt es sich um eine prospektiv geplante, nicht interventionelle multinationale Beobachtungsstudie bei Patienten mit angeborener Hämophilie A. Die eingeschlossenen Patienten behielten während der Studie ihre bestehende Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten (Strategie und Dosis) bei und wurden in ihrem jeweiligen lokalen Versorgungsumfeld beobachtet. Die Studie teilt sich in 3 Arme. Für die vorliegende Fragestellung ist ausschließlich Arm C relevant in welchem Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren

ohne Faktor-VIII-Hemmkörper beobachtet wurden. Dieser Arm bildet die Vorher-Phase des Vorher-nachher-Vergleichs.

Nach Abschluss der Studie BH29768 wurde allen Patienten die Teilnahme an der nachfolgenden interventionellen Studie HAVEN 3 angeboten. Die Zuweisung zu den Studienarmen erfolgte dabei nach bisheriger Therapiestrategie. Für den Vorher-nachher-Vergleich kamen dabei nur die Patienten infrage, die in der Vorher-Phase eine nicht näher spezifizierte prophylaktische Behandlung erhalten hatten. Insgesamt wurden von 49 geeigneten Patienten 44 in Arm D der Studie HAVEN 3 eingeschlossen und erhielten hier eine Routineprophylaxe mit Emicizumab.

Wie bei der Erstbewertung von Emicizumab ist auch der jetzt vom pU vorgelegte Vorher-nachher-Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet. Hierfür sind, analog zur Erstbewertung von Emicizumab, insbesondere folgende Gründe relevant:

- 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. Die Ergebnisse der exemplarisch durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab oder mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Emicizumab.

Tabelle 3: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung zur Nutzenbewertung

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab

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.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 6 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Emicizumab und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 13.02.2019)
- bibliografische Recherche zu Emicizumab (letzte Suche am 11.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu Emicizumab (letzte Suche am 13.02.2019)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 11.02.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.02.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Emicizumab (letzte Suche am 29.03.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU 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.

Die weiteren vom pU identifizierten Daten für einen Vorher-nachher-Vergleich sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Nachfolgend werden die einzelnen Ansätze des pU beschrieben und die Gründe, warum die jeweiligen Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind, erläutert.

2.3.1 Indirekter Vergleich

Für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten hat der pU in seinem Dossier die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs geprüft. Da in der von ihm durchgeführten Studie HAVEN 3 [3-7] die Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen wurde, stellt letztere dabei den Brückenkomparator für den indirekten Vergleich dar. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU die Studie SPINART [8-11], in der die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen wurde (siehe Abbildung 1).

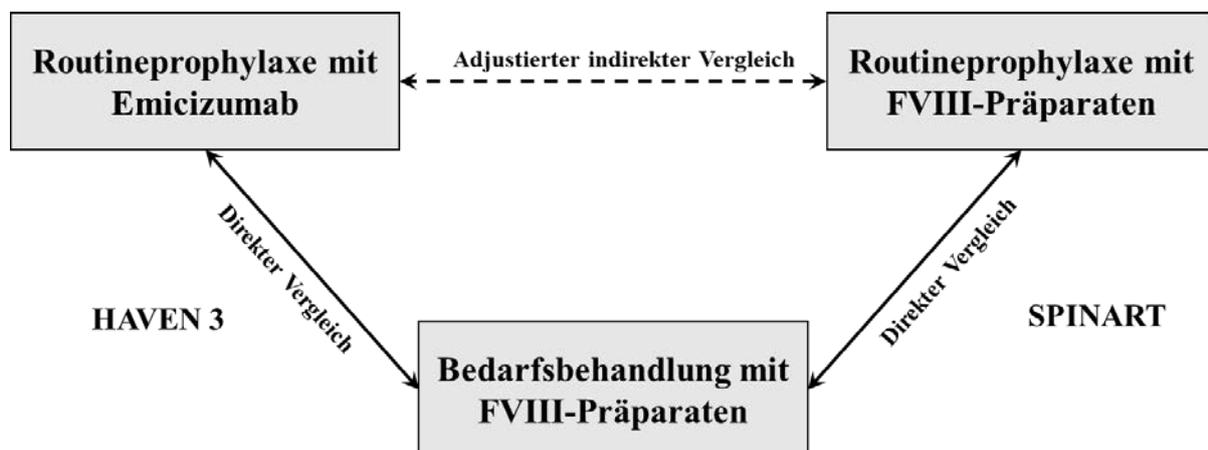


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten

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.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden 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]).

Nachfolgend werden die beiden Studien HAVEN 3 und SPINART im Detail beschrieben.

Studiendesign

HAVEN 3

Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit 3 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. Zusätzlich existiert ein nicht randomisierter Arm mit Patienten, welche als Vorbehandlung eine nicht näher spezifizierte Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten erhielten und in der Studie mit einer Routineprophylaxe mit Emicizumab behandelt wurden (Arm D) (für Details zu diesem Arm siehe Abschnitt 2.3.2).

Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Anschließend konnten Patienten im Kontrollarm (Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten) die Behandlung wechseln und eine Routineprophylaxe mit Emicizumab beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter Blutungen. Relevante sekundäre Endpunkte waren verschiedene Operationalisierungen der Blutungsraten, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Weitere Informationen zu Studien- und Interventionscharakteristika finden sich in Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang A. Eine schematische Darstellung des Studiendesign findet sich in Abbildung 2 in Anhang A.

SPINART

Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie in welcher die Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten (Octocog alfa) verglichen wurde. Eingeschlossen wurden männliche Patienten im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität

< 1 %). Davon abweichend konnten auch Patienten mit einer Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität von 1 bis 2 % und mit klinisch schwerem Krankheitsbild eingeschlossen werden. Jedoch durfte deren Anteil an der Studienpopulation 10 % nicht überschreiten.

Insgesamt wurden 84 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Es wurden jeweils 42 Patienten dem Routineprophylaxe-Arm und dem Bedarfsbehandlungs-Arm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen eines Zielgelenks (ja / nein) und Blutungshäufigkeit während der vergangenen 6 Monate vor Studieneinschluss (< 15 / \geq 15 Blutungen).

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 in diesem Arm möglich. So konnte bei erhöhter Blutungsneigung (\geq 12 Blutungen pro Jahr), nach einem Jahr die Dosis auf 30 IE pro Kilogramm Körpergewicht erhöht werden und nach 2 Jahren auf 35 IE pro Kilogramm Körpergewicht. 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. Relevante sekundäre Endpunkte waren verschiedene Operationalisierungen der Blutungsraten, Schmerzen, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Weitere Informationen zu Studien- und Interventionscharakteristika finden sich in Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang A.

Ähnlichkeit der Studien HAVEN 3 und SPINART

Voraussetzung für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist die hinreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Bei der Betrachtung der Patientencharakteristika zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienpopulationen (siehe Tabelle 12 in Anhang A).

Der pU argumentiert in seinem Dossier, dass sich die jährlichen Blutungsraten im Brückenkomparator zu sehr unterscheiden, als dass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden könnten. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Der pU stellt zur Begründung die Mediane der jährlichen Blutungsraten im Brückenkomparatorarm gegenüber (SPINART: 27,9 vs. HAVEN 3: 40,4) und bezieht sich für die Studie SPINART auf Werte aus der Publikation Manco-Johnson 2013 [8]. Diese Werte wurden allerdings im Nachhinein von den Autoren korrigiert [9]. Der korrekte Median der jährlichen Blutungsraten (behandelte Blutungen) liegt laut dem Corrigendum bei 32,8. Die mittleren jährlichen Blutungsraten sind mit 38,2 Blutungen / Jahr (HAVEN 3) bzw. 36,9 Blutungen / Jahr (SPINART) nahezu identisch (siehe Tabelle 5). Auch die Gelenkblutungsraten sind ausreichend ähnlich: 21,3 (HAVEN 3) bzw. 24,4 (SPINART) im Median sowie 26,5 (HAVEN 3) vs. 29,2 (SPINART) im Mittel (siehe Tabelle 5).

Die Prüfung der Operationalisierungen der jährlichen Blutungsraten ergab ebenfalls keine relevanten Unterschiede. In beiden Studien wurden sowohl für alle Blutungen wie auch für die Gelenkblutungen nur die behandelten Blutungen betrachtet. Ebenso fand in beiden Studien die Erhebung der Blutungen durch die Patienten selbst mithilfe eines elektronischen Tagebuchs statt.

Unterschiede ergeben sich allerdings in Bezug auf die Studiendauer (HAVEN 3: 6 Monate vs. SPINART: 3 Jahre [bzw. Auswertungen nach 1 Jahr für mehrere Endpunkte]). Dies wirkt sich auf das Auftreten von UEs aus und wird deutlich bei Betrachtung der UE-Raten der potenziell relevanten Studien. Im Brückenkomparator-Arm der Studie HAVEN 3 waren 33 % der Patienten von UEs betroffen wohingegen im Brückenkomparator-Arm der Studie SPINART nach 1 Jahr 69 % bzw. nach 3 Jahren 88 % der Patienten betroffen waren. Auf die Bewertung der Blutungsraten hat dies jedoch keinen erwartbaren Einfluss, da diese annualisiert (d. h. auf 1 Jahr normiert) ausgewertet wurden.

Zusammenfassend 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.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zu den Endpunkten behandelte Blutungen und Gelenkblutungen, jeweils operationalisiert als annualisierte Blutungsrate.

Tabelle 5: Ergebnisse (Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten

Endpunkt-kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten		Bedarfsbehandlung		Gruppen-unterschied
	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
behandelte Blutungen – Jährliche Blutungsrate (ABR)					
behandelte Blutungen (1,5 mg Emicizumab ^e)					
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
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
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
behandelte Blutungen (3 mg 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
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
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
behandelte Blutungen (1,5 mg und 3 mg Emicizumab ^f)					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 3	71	1,4 (2,34)	18	38,2 [22,86; 63,76]	0,04 [0,02; 0,07]
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
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

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten		Bedarfsbehandlung		Gruppen- unterschied
	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 %-KI] bzw. (SD) ^b	ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
Gelenkblutungen – Jährliche Blutungsrate (ABR)					
Gelenkblutungen (1,5 mg 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
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
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
Gelenkblutungen 3 mg 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
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
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
Gelenkblutungen (1,5 mg und 3 mg Emicizumab ^f)					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 3	71	1,0 (1,9)	18	26,5 [14,67; 47,79]	0,04 [0,02; 0,08]
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
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

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (Fortsetzung)

<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 6 Monate in der Studie HAVEN 3 und über 12 Monate in der Studie SPINART.</p> <p>c: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 1,5 mg Emicizumab 1-mal pro Woche behandelt wurden.</p> <p>d: indirekter Vergleich nach Bucher [12]; eigene Berechnung</p> <p>e: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 3 mg Emicizumab alle 2 Wochen behandelt wurden.</p> <p>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.</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; FVIII: Faktor VIII; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>
--

Für die Endpunkte, behandelte Blutungen und Gelenkblutungen, wurden jeweils 3 adjustierte indirekte Vergleiche berechnet. Hierbei wurde zu Emicizumab Daten von Patienten aus der Studie HAVEN 3 mit den beiden zulassungskonformen Dosierungen von 1,5 mg pro Woche, 3 mg alle 2 Wochen oder Daten von beiden Gruppen gepoolt verwendet. Zur Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten wurden Patienten der Studie SPINART in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Die Berechnungen basieren – je nach Verfügbarkeit der Daten – auf den berichteten Effektmaßen (Verhältnis der annualisierten Blutungsraten), auf den modellierten oder den beobachteten annualisierten Blutungsraten pro Behandlungsarm. Es ergaben sich für keinen der berechneten indirekten Vergleiche statistisch signifikante Unterschiede.

2.3.2 Vorher-nachher-Vergleich

Der pU legt zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten einen Vorher-nachher-Vergleich vor. Diesen Ansatz hat der pU bereits in der Erstbewertung von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern (Dossierbewertung A18-20 [13,14]) verfolgt.

Der Vergleich basiert auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 [15-17] als auch an der Zulassungsstudie HAVEN 3 teilgenommen haben. Diese Patienten haben in der Beobachtungsstudie (Vorher-Phase) ihre nicht näher spezifizierte bestehende prophylaktische Therapiestrategie mit Faktor-VIII-Präparaten fortgeführt und in der kontrollierten Studie HAVEN 3 (Nachher-Phase) eine Routineprophylaxe mit Emicizumab erhalten. Wie bei der Erstbewertung von Emicizumab ist auch der jetzt vom pU vorgelegte Vorher-nachher-Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet. Hierfür sind, analog zur Erstbewertung von Emicizumab, insbesondere folgende Gründe relevant:

- 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. Die Ergebnisse der exemplarisch durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab oder mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat (siehe Abschnitt 2.3.1).

Der vom pU durchgeführte Vorher-nachher-Vergleich wird nachfolgend detaillierter erläutert.

Charakteristika der vom pU in den Vorher-nachher-Vergleich eingeschlossenen Studien BH29768 und HAVEN 3

Bei der Studie BH29768 handelt es sich um eine prospektiv geplante, nicht interventionelle multinationale Beobachtungsstudie bei Patienten mit angeborener Hämophilie A. Die eingeschlossenen Patienten behielten während der Studie ihre bestehende Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten (Strategie und Dosis) bei und wurden in ihrem jeweiligen lokalen Versorgungsumfeld beobachtet. Die Studie teilt sich in 3 Arme. In Arm A und B wurden Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörper eingeschlossen. In Arm C wurden nur Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ohne Faktor-VIII-Hemmkörper beobachtet. Arm C der Studie BH29768 ist somit der für die vorliegende Fragestellung relevante Studienarm und bildet die Vorher-Phase des Vorher-nachher-Vergleichs.

Nach Abschluss der Studie BH29768 wurde allen Patienten aus Arm C die Teilnahme an der nachfolgenden interventionellen Studie HAVEN 3 angeboten. Die Zuweisung zu den Studienarmen erfolgte dabei nach bisheriger Therapiestrategie. Für den Vorher-nachher-Vergleich kamen dabei nur die Patienten infrage, die in der Vorher-Phase eine nicht näher spezifizierte prophylaktische Behandlung erhalten hatten. Insgesamt wurden von 49 geeigneten Patienten 44 in Arm D der Studie HAVEN 3 eingeschlossen und erhielten hier eine Routineprophylaxe mit Emicizumab. Dieser Arm bildet die Nachher-Phase des Vorher-nachher-Vergleichs. Bei der Studie HAVEN 3 handelt es sich um eine offene, multizentrische Parallelgruppenstudie. Neben dem nicht randomisierten Arm D, wurden in den 3 randomisierten Armen der Studie (A, B und C) 2 verschiedene Dosierungen von Emicizumab und die Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten verglichen. Weitere Details befinden sich in Abschnitt 2.3.1. Eine Darstellung der Studien- und Interventionscharakteristika findet

sich für die Studie HAVEN 3 in Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang A sowie für die Studie BH29768 in Tabelle 13 und Tabelle 14 in Anhang B.

Unterschiedliche Studienbedingungen der Vorher- und Nachher-Phasen

Der pU stützt den von ihm beschriebenen Zusatznutzen für Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einen Vorteil in den annualisierten Blutungsraten aus dem vorgelegten Vorher-nachher-Vergleich. Die Behandlung in der Studie BH29768 bestand in der Fortführung der bestehenden Therapie (Strategie und Dosis) bei Studieneintritt und eine Beobachtung der auftretenden Ereignisse in dieser unkontrollierten Behandlungssituation. Im Gegensatz dazu fand die Behandlung mit der Studienmedikation in der Nachher-Phase unter kontrollierten Bedingungen statt. Patienten erhielten in Arm D der Studie HAVEN 3 eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab pro Woche. Diese Diskrepanz in den Studienbedingungen zwischen den beiden Studienphasen kann potenziell zu verzerrten Ergebnissen führen. In dieser Situation lässt sich nur aus sehr großen Unterschieden zwischen den Studienarmen mit hinreichender Sicherheit ein Vorteil für eine der Therapien ableiten.

Teilpopulation „formal therapietreue“ Patienten ist nicht geeignet

Diese methodischen Limitationen lassen sich auch nicht dadurch beheben, dass der pU für seine Auswertung des Vorher-nachher-Vergleichs eine sogenannte „formal therapietreue“ Teilpopulation gebildet hat. Hierzu hat er die von den Patienten jeweils dokumentierten Dosen an Faktor-VIII-Präparaten während der Studie BH29768 auf eine Wochendosis umgerechnet. Auf dieser Basis wurde geprüft, ob die Dosierungen der unteren Grenze der zugelassenen Dosierungsspannen der jeweiligen Präparate entsprachen. Kurz wirksame Faktor-VIII-Präparate mussten mindestens mit der Dosierung 47 IE pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche verabreicht werden und Faktor-VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit mindestens mit der Dosierung 35 IE pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche. Zusätzlich musste die Einnahmefrequenz der Fachinformation entsprechen. Diese Kriterien mussten über $\geq 80\%$ der Wochen innerhalb der Studie BH29768 eingehalten werden. Dies traf auf 22 Patienten zu, welche der pU als sogenannte „formal therapietreue“ Patienten in seine Analysen zum Vorher-nachher-Vergleich einschließt.

Die vom pU gewählte Operationalisierung deckt nur die Untergrenze einer zulassungskonformen Dosierung ab. Beispielsweise empfiehlt die Fachinformation des rekombinanten Wirkstoffs Octocog alfa [18] für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A Dosen zwischen 20 und 40 IE Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht im Abstand von 2 bis 3 Tagen, was einer wöchentlichen Dosisspanne von 47 bis 140 IE pro Kilogramm Körpergewicht entspräche. So erhielten Patienten der Studie SPINART beispielsweise 75 bis 105 IE pro Kilogramm Körpergewicht wöchentlich, was deutlich oberhalb der vom pU gewählten Dosis liegt. Mit der vom pU durchgeführten Operationalisierung lässt sich daher keine Teilpopulation identifizieren, bei der hinreichend sicher von einer adäquaten Routineprophylaxe ausgegangen werden kann. Vielmehr ist davon auszugehen, dass sich eine derartige Population auf Basis der vorliegenden Informationen nicht

sinnvoll operationalisieren ließe, da durch die fehlenden kontrollierten Bedingungen in der multinationalen Beobachtungsstudie die Behandlung der Patienten von regionalen Versorgungsstandards und Erstattungsbedingungen abhängig ist.

Effekt auf Blutungsraten nicht groß genug

Der pU leitet aus dem statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Emicizumab für den Endpunkt behandelte Blutungen im Vorher-nachher-Vergleich einen Zusatznutzen für Emicizumab ab. 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 %-Konfidenzintervall (KI)]: Behandelte Blutungen: 0,47 [0,26; 0,87], Gelenkblutungen: 0,47 [0,20; 1,09], siehe Tabelle 15 in Anhang B). Betrachtet man die Ergebnisse des indirekten Vergleichs findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der methodischen Limitationen des Vorher-nachher-Vergleichs ist der indirekte Vergleich prinzipiell besser geeignet, den Effekt von Emicizumab auf die annualisierten Blutungsraten zu schätzen.

Für andere Endpunkte hat der pU keine Effekte zugunsten von Emicizumab identifiziert, sodass sich insgesamt aus dem Vorher-nachher-Vergleich kein Zusatznutzen für Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des Vorher-nachher-Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten. Der pU folgt damit den Vorgaben des G-BA.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Emicizumab als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (ohne Faktor-VIII-Hemmkörper) im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung mit plasmatischen bzw. rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten zu bestimmen. Die Bewertung soll dabei anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist bezogen auf die Patientengruppe, die Intervention, die Vergleichstherapie und die Endpunkte adäquat.

Einschlusskriterien

Der pU legt jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien, indirekten Vergleichen sowie weiteren Untersuchungen vor. Dabei legt er zusätzlich zu seiner Fragestellung als Einschlusskriterium eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten fest. Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind sachgerecht.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine relevanten Studien zu Emicizumab identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Emicizumab gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Studienliste des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche durchgeführt, die Suchblöcke zu Hämophilie A und zu plasmatischen und rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten miteinander verknüpft.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zur Identifizierung relevanter Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Hämophilie A durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU identifiziert bei seiner Selektion zur Vergleichstherapie weder die Studie ESPRIT [19] noch die Studie JOS [20]. Bei beiden Studien handelt es sich um Studien im Anwendungsgebiet jeweils zum Vergleich einer prophylaktischen Behandlung gegenüber einer Bedarfsbehandlung bei Kindern mit schwerer Hämophilie A [21]. Warum er diese Studien nicht selektiert, bleibt offen, da beide Publikationen nicht in der Liste der im Volltext gesichteten Dokumente in Modul 4 A, Anhang 4-C gelistet sind. Dies bleibt allerdings ohne Konsequenz da die eingeschlossenen Patienten (Kinder von 1 bis 7 Jahren bzw. Kleinkinder < 30 Monate) nicht ähnlich genug mit den Patienten der Studie HAVEN 3 zu Emicizumab (Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahre) sind.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Emicizumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlich relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zur Routineprophylaxe mit plasmatischen und rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Daher bestehen Vorbehalte in Bezug auf die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf eine umfassende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde dennoch verzichtet, da auf Basis des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs keine Abwägung von Vor- und Nachteilen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist. Der Rapid Report des IQWiG zu Hämophilie [21] ergibt für den dort untersuchten Recherchezeitraum (bis 05/2014) keinen Hinweis auf Unvollständigkeit, mit Ausnahme der beiden genannten Kinderstudien ESPRIT und JOS.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat in Studienregistern eine gemeinsame Suche zu Hämophilie A für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs, einen Vorher-nachher-Vergleich und eine rein deskriptive Darstellung ausgewählter Emicizumab Studien durchgeführt. Die Überprüfung der Suche in Studienregistern befindet sich im Abschnitt zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. In bibliografischen Datenbanken wurden jedoch separate Recherchen durchgeführt.

- Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vorher-nachher-Vergleich hat der pU eine Recherche mit UND-Verknüpfungen der Suchblöcke zu Hämophilie A, plasmatischen und rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab durchgeführt.
- Für eine rein deskriptive Darstellung ausgewählter Emicizumab Studien hat der pU eine weitere Recherche durchgeführt.

Beide Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der vom pU durchgeführte Vergleich und die vom pU vorgelegte deskriptive Darstellung nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber der Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund legt der pU folgende weitere Evidenz vor:

- Indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien
 - Der pU prüft in seinem Dossier die Möglichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten. Für diesen Vergleich identifiziert der pU die RCTs HAVEN 3, für die Routineprophylaxe mit Emicizumab, und SPINART, für die Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Effekte werden vom pU nicht berechnet, da er die Blutungsraten im Brückenkomparator der beiden RCTs für nicht hinreichend ähnlich ansieht. Diese Einschätzung des pU ist jedoch nicht sachgerecht, die annualisierten Blutungsraten der beiden identifizierten Studien sind vergleichbar. Allerdings besteht aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern beider Studien (6 Monate vs. 1 Jahr / 3 Jahre) für weitere Endpunkte keine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studien.
- Weitere Untersuchungen
 - Der pU legt einen Vorher-nachher-Vergleich vor. Hierbei wurden Patienten berücksichtigt, welche in der Beobachtungsstudie BH29768 eine prophylaktische Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten erhielten und in der nachfolgenden Zulassungsstudie HAVEN 3 mit Emicizumab behandelt wurden.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten. Eine detaillierte Diskussion der vorgelegten Daten befindet sich in den Abschnitten 2.3.1 und 2.3.2.

Der pU stellt zudem deskriptiv die Ergebnisse der RCTs HAVEN 3 (Vergleich Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Präparaten), sowie unter weiteren Untersuchungen die Einzelarme der Studie HAVEN 3, sowie der 1-armigen Studien HAVEN 4 (Emicizumab-Prophylaxe bei Jugendlichen und Erwachsenen mit und ohne Hemmkörper) und HOHOEMI (Emicizumab-Prophylaxe bei Kindern < 12 Jahre) dar. Er zieht diese Daten aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine relevante RCT vor.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab einen Vorher-nachher-Vergleich vor. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse eignen sich nicht zur Nutzenbewertung von Emicizumab (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Angaben des pU zu Studienergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Emicizumab herangezogen. Der pU prüft zwar die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs, zieht diesen aber nicht heran. Zur Relevanz des indirekten Vergleichs siehe Abschnitt 2.3.1. Da der indirekte Vergleich insgesamt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird, werden die Ergebnisse nicht weiter kommentiert. Allerdings werden abweichend zur Einschätzung des pU die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu annualisierten Blutungsraten des indirekten Vergleichs exemplarisch betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Emicizumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf den vorgelegten Vorher-nachher-Vergleich. Er ordnet diesen Vergleich der Evidenzstufe 2a zu, da der Vergleich a priori geplant war und gemäß den Kriterien der International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Registration for Pharmaceuticals for Human Use E6 Guidelines for Good clinical Practice [22] durchgeführt wurde. Des Weiteren gibt er an, den Vorher-nachher-Vergleich anhand der Anforderungen der Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)-Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu „CPMP: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ [23] zu prüfen. Er schlussfolgert, dass sich zwar nicht alle Kriterien der CPMP-Richtlinie auf den Vorher-nachher-Vergleich übertragen ließen, jedoch würde die Ergebnissicherheit durch die konsistenten, gleichgerichteten Effekte über alle Vergleiche getragen. Das Studiendesign und die geringe Anzahl Patienten führten zu einer Ergebnissicherheit der Kategorie „Anhaltspunkt“.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU ausschließlich die Ergebnisse des Vorher-nachher-Vergleichs heran. Der pU leitet hieraus einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der pU begründet dies mit beträchtlichen Vorteilen für die Endpunkte alle Blutungen, behandelte Blutungen und Gelenkblutungen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Des Weiteren zeige Emicizumab eine vergleichbare Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der vorgelegte Vorher-nachher-Vergleich nicht zur Zusatznutzenbewertung geeignet ist, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht weiter kommentiert.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt an keine ausreichend vergleichbaren Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs identifiziert zu haben.

Der Argumentation des pU wird dahin gehend gefolgt, dass die beiden von ihm identifizierten Studien HAVEN 3 und SPINART nicht für alle Endpunkte hinreichend ähnlich sind um einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen (siehe Abschnitt 2.3.1). Dies ergibt sich aber nicht, wie vom pU postuliert, aus der fehlenden Ähnlichkeit der annualisierten Blutungsraten des Brückenkomparators, sondern aus den unterschiedlichen Studiendauern (6 Monate vs. 1 Jahr / 3 Jahre). Diese sind für die annualisierten Blutungsraten unerheblich, nicht aber für weitere Endpunkte wie UE-Endpunkte. Insgesamt ist der indirekte Vergleich nicht geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des Vorher-nachher-Vergleichs damit, dass dieser im Vergleich zu randomisierten Studien für eine umfassendere Strukturgleichheit der Studienpopulation Sorge. Des Weiteren führt er aus, dass diese Analyse im Studienprotokoll der Studie HAVEN 3 präspezifiziert war.

Die Vorlage einzelner Arme der HAVEN 3 Studie begründet der pU damit, dass er die gesamte, aktuell verfügbare Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Emicizumab-Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A abbilden möchte.

Der vom pU vorgelegte Vorher-nachher-Vergleich und die deskriptive Darstellung einzelner Arme sind nicht für die Nutzenbewertung von Emicizumab geeignet (siehe Abschnitt 2.3.2). Die Begründung für deren Vorlage wird daher nicht eingehender kommentiert.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Dies wird nicht weiter kommentiert, da vom pU keine relevanten Daten vorgelegt wurden.

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie A stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

In Modul 3 A (Abschnitt 3.2.1) nimmt der pU keine Charakterisierung der Zielpopulation vor. In Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3) beschreibt er das Anwendungsgebiet von Emicizumab als alle Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, Faktor VIII < 1 %), die substituationspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind. Der pU erklärt, dass Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörpern nicht Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung sind, weshalb sich seine Angaben auf Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper beziehen. Diese Charakterisierung entspricht dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [24].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass das Therapieziel einer gänzlichen Verhinderung von Blutungen bei der Mehrzahl der Patienten mit Faktor-VIII-Präparaten nicht erreicht wird. Der therapeutische Bedarf ergibt sich laut pU zusätzlich aus dem Auftreten von Faktor-VIII-spezifischen Risiken für die Patienten.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Angaben des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) [25]. Dabei berechnet er einen Wert, den er als am plausibelsten erachtet und bildet zusätzlich eine Unter- und Obergrenze, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen.

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung entnimmt der pU dem DHR [25] die Anzahl der substituitionsbedürftigen Patienten mit schwerer Hämophilie A ($\leq 1\%$ Restaktivität) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper für die Jahre 2011 bis 2015. Für die Jahre 2016 und 2017 verweist der pU darauf, dass die Angaben laut DHR zum Datenstand vom 03.12.2018 noch nicht vollständig sind. Dies entspricht den Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts [26]. Anhand der Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Anzahl der männlichen Einwohner in Deutschland für die Jahre 2011 bis 2015 [27] ermittelt der pU anschließend die jeweiligen Prävalenzraten der schweren Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Laut pU schwanken die Prävalenzraten für die Jahre 2011 bis 2015 zwischen 5,4 und 5,6 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper je 100 000 männliche Einwohner.

Anhand einer Regressionsanalyse extrapoliert der pU die Prävalenzraten für das Jahr 2019. Das Ergebnis entspricht den oben genannten Prävalenzraten. Durch Multiplikation mit den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur prognostizierten Anzahl der männlichen Einwohner in Deutschland im Jahr 2019 [28] ergibt sich laut pU eine Unter- bzw. Obergrenze von 2233 bzw. 2313 Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils aus dem Jahr 2017 von 86,9 % [28,29] ergeben sich laut pU 1940 bis 2010 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist grundsätzlich nachvollziehbar. Im Folgenden wird auf einige Aspekte bei der Herleitung der Anzahl der Patienten näher eingegangen:

Als Ausgangsbasis für die Berechnung der Zielpopulation zieht der pU Daten aus dem DHR zur Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper für die Jahre 2011 bis 2015 heran. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, da davon ausgegangen wird, dass die meisten Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland im DHR gemeldet sind [30].

Die Berechnung der Unter- bzw. Obergrenze des pU zur Berücksichtigung möglicher Unsicherheit ist nachvollziehbar. Die extrapolierten Prävalenzraten (5,4 bzw. 5,6 je 100 000 Einwohner) spiegeln den jeweils niedrigsten bzw. höchsten Wert der Prävalenzraten in den Jahren 2011 bis 2015 wieder, die als Datenbasis für die Regressionsanalyse des pU herangezogen wurden.

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nimmt der pU an, dass theoretisch jeder Patient mit schwerer Hämophilie A in Deutschland für eine Routineprophylaxe infrage kommt. Der pU leitet aus dieser Annahme ab, dass seine Patientenzahlen bezogen auf die Zielpopulation eine Überschätzung darstellen. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, da grundsätzlich in der vorliegenden Erweiterung des Anwendungsgebiets alle Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper für eine Behandlung mit Emicizumab infrage kommen.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Grundsätzlich erwartet der pU, dass sich die Prävalenz und Inzidenz der schweren Hämophilie A in den kommenden 5 Jahren nicht wesentlich ändert. Der pU geht im Vergleich zum Jahr 2019 für die Jahre 2020 bis 2024 von geringen Änderungen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation aus. So liegt der niedrigste Wert laut pU für die Untergrenze bei 2212 und der höchste Wert für die Obergrenze bei 2342 Patienten.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe, als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper bestimmt.

Der pU stellt in Übereinstimmung hierzu die Jahrestherapiekosten für die rekombinanten Faktor-VIII-Wirkstoffe Rurioctog alfa pegol [31], Lonoctog alfa [32], Octocog alfa (an den Beispielen Kovaltry [33], Kogenate [34], Advate [18], Iblis [35]), Efmoroctog alfa [36], Moroctog alfa [37], Turoctog alfa [38], Simoctocog alfa (am Beispiel Nuwiq[39]), Damoctocog alfa pegol [40] und für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Fanhdi [41]) dar.

Für Octocog alfa liefert der pU Angaben zu mehreren Präparaten. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Präparaten Kovaltry, Kogenate und Advate berücksichtigt, da sich das Präparat Iblis laut Lauer-Taxe seit dem Stand vom 01.03.2019 nicht mehr im Vertrieb befindet.

Für Simoctocog alfa sind gemäß Lauer-Taxe zum Stand vom 01.02.2019 die Präparate Nuwiq und Vihuma zu gleichen Preisen verfügbar. In der vorliegenden Bewertung werden die Angaben des pU zu Nuwiq bewertet. Diese gelten auch für Vihuma, mit der Ausnahme, dass Vihuma nicht in der Wirkstärke 2500 Internationale Einheiten (IE) verfügbar ist.

Der pU liefert auf Basis der jeweiligen Fachinformation Angaben für bis zu 4 verschiedene Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Anzahl der Behandlungstage entsprechen weitgehend den Fachinformationen [18,24,31-34,36-41].

Für eine Prophylaxe mit Lonoctog alfa veranschlagt der pU die Anzahl der Behandlungstage zur empfohlenen Anfangsdosierung. Laut Fachinformation kann die Dosierung je nach dem Ansprechen des Patienten angepasst werden [32].

Für eine Langzeitprophylaxe mit Turoctog alfa bestehen laut Fachinformation [38] für Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre) weitere Dosierungsschemata (40 bis 60 IE pro kg

Körpergewicht alle 3 Tage oder 2-mal wöchentlich). Für die Spanne der Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die Berücksichtigung dieser Dosierungsschemata nach eigener Berechnung jedoch für die oben angegebenen Altersgruppen keine Veränderungen.

Der pU weist allgemein darauf hin, dass bei jüngeren Patienten patientenindividuell höhere Dosierungen oder kürzere Dosierungsintervalle erforderlich sein können.

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 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.

Der pU berechnet den Verbrauch pro Behandlung und Patient einschließlich Verwurf größtenteils korrekt. Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für Emicizumab berücksichtigt der pU für den Behandlungsmodus von 6 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen für Jugendliche (12 bis unter 18 Jahre) nicht die wirtschaftlichste Stückelung.

Für das Präparat Kovaltry veranschlagt der pU für die obere Grenze des Verbrauchs 1 Packung zu 750 IE pro Gabe bei Patienten unter 6 Jahren. Aufgrund des berechneten oberen Verbrauchs von 755 IE pro Gabe ist für diese Altersgruppe jedoch 1 Packung zu 1000 IE als Obergrenze anzusetzen.

Für Efmoroctocog alfa gibt der pU für Erwachsene als Obergrenze einen Verbrauch von 5500 IE pro Injektion an. Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 85,0 kg statt 84,5 kg liegt die obere Grenze des Verbrauchs jedoch bei 5750 IE pro Gabe und somit auch entsprechend höher pro Jahr.

Für Turoctocog alfa gibt der pU für die Altersgruppen unter 12 Jahre einen zu geringen Jahresverbrauch für die Obergrenzen an.

Für Damoctocog alfa pegol setzt der pU einen zu hohen Jahresverbrauch für die Untergrenzen an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass die Kostenangaben für Emicizumab dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018 entsprechen. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2019 wieder.

Der pU liefert für die humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate die Kosten für das Präparat Fanhdi [41]. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar, zu deren Kosten der pU keine Angaben macht.

Da Faktor-VIII-Präparate überwiegend nicht über öffentliche Apotheken, sondern direkt von Krankenhäusern und Hämophiliezentren vertrieben werden, listet die Lauer-Taxe nicht alle für die Kostenbestimmung gemäß Dossievorlage erforderlichen Informationen. Allerdings unterliegen Faktor-VIII-Präparate nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Deshalb hat der pU, entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zu Efmorococog alfa [43], die Kosten pro Packung auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %) ermittelt. Die vom pU angegebenen Kosten zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich anhand dieses Vorgehens und der Informationen der Lauer-Taxe nachvollziehen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da laut pU für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen Emicizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Emicizumab und für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

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. Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Emicizumab und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Für Rurioctocog alfa pegol unterschätzt der pU die Obergrenzen der Arzneimittelkosten.

Für das Präparat Kovaltry unterschätzt der pU die Obergrenze der Arzneimittelkosten für die Altersgruppe unter 6 Jahre.

Für Efmoroctocog alfa ergeben sich bei Veranschlagung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 85,0 kg für Erwachsene höhere Arzneimittelkosten für die Obergrenze.

Für Turoctocog alfa unterschätzt der pU die Obergrenzen der Arzneimittelkosten für Patienten der Altersgruppen unter 12 Jahre.

Für Damoctocog alfa pegol überschätzt der pU aufgrund des zu hohen von ihm veranschlagten Jahresverbrauchs die Untergrenzen der Arzneimittelkosten.

Bei Berücksichtigung des humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparats Wilate lässt sich im Vergleich zu Fanhdi für Kinder unter 6 Jahre eine geringere Untergrenze und für die Altersgruppen ab 6 Jahre eine geringere Obergrenze der Arzneimittelkosten darstellen.

Die übrigen Angaben zu den Arzneimittelkosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da laut pU für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen Emicizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass eine Einschränkung der Patientenpopulation nicht zu erwarten ist. In der Fachinformation [24] sind Kontraindikationen beschrieben, die der pU bezüglich der Versorgungsanteile nicht adressiert.

Der pU gibt an, dass eine zuverlässige Prognose der zukünftigen Versorgungssituation nicht möglich ist. Der pU gibt außerdem an, dass Emicizumab hauptsächlich im ambulanten Sektor eingesetzt wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Für Emicizumab überschätzt der pU die Untergrenze der Arzneimittelkosten für die Altersgruppe ab 12 bis unter 18 Jahre. Die weiteren Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Emicizumab sind plausibel.

Der pU unterschätzt die Obergrenzen der Arzneimittelkosten für Rurioctocog alfa pegol. Für das Präparat Kovaltry unterschätzt der pU die Obergrenze der Arzneimittelkosten für die Altersgruppe unter 6 Jahre. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten für Efmoroctocog alfa ist für Erwachsene unterschätzt. Für Turoctocog alfa unterschätzt der pU die Obergrenzen der Arzneimittelkosten für Patienten der Altersgruppen unter 12 Jahre. Für Damoctocog alfa pegol

stellen die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für die Untergrenzen eine Überschätzung dar.

Die übrigen Angaben zu den Arzneimittelkosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Emicizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Emicizumab	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper	1940–2010	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten plausibel.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	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	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rurioctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	361 998,00–434 397,60	Für Rurioctocog alfa pegol unterschätzt der pU die Obergrenzen der Arzneimittelkosten.
	Erwachsene	506 797,20–579 196,80	
Lonoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	57 424,64–172 273,92	Für das Präparat Kovaltry unterschätzt der pU die Obergrenze der Arzneimittelkosten für die Altersgruppe unter 6 Jahre.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	114 849,28–301 479,36	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	143 561,60–559 890,24	
	Erwachsene	200 986,24–732 164,16	
Octocog alfa (Kovaltry) ^b	Alter unter 6 Jahre	67 919,28–179 268,63	Für Efmoroctocog alfa ergeben sich für Erwachsene höhere Arzneimittelkosten für die Obergrenze.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	101 879,44–418 292,25	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	169 798,72–509 396,16	
	Erwachsene	237 718,00–713 154,00	
Octocog alfa (Kogenate) ^b	Alter unter 6 Jahre	79 674,54–179 268,63	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	119 512,42–358 535,43	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	199 186,96–597 560,88	
	Erwachsene	278 861,50–836 584,50	
Octocog alfa (Advate) ^b	Alter unter 6 Jahre	100 245,60–267 321,60	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	117 595,80–352 787,40	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	195 993,00–587 979,00	
	Erwachsene	274 390,20–823 170,60	
Efmoroctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	40 915,77–136 759,56	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	81 831,54–307 709,62	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	143 205,56–581 228,74	
	Erwachsene	184 121,33–752 177,58	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Moroctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	70 412,30–158 428,59	Für Turoctocog alfa unterschätzt der pU die Obergrenzen der Arzneimittelkosten für Patienten der Altersgruppen unter 12 Jahre. Für Damoctocog alfa pegol überschätzt der pU die Untergrenzen der Arzneimittelkosten. Die übrigen Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	105 619,06–316 855,35	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	176 031,36–528 092,25	
	Erwachsene	246 443,66–739 329,15	
Turoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	77 040,60–154 081,20	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	154 081,20–308 162,40	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	192 602,28–500 764,68	
	Erwachsene	269 642,88–654 845,88	
Simoctocog alfa	Alter unter 6 Jahre	63 516,86–142 912,02	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	95 274,68–285 824,04	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	158 790,32–476 372,79	
	Erwachsene	222 307,18–666 921,54	
Damoctocog alfa pegol	Alter 12 bis unter 18 Jahre	368 804,80–485 386,49	
	Erwachsene	507 107,12–679 540,94	
aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII (Fanhdi)	Alter unter 6 Jahre	60 249,70–135 562,74	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre	90 375,16–271 123,65	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre	150 624,86–451 872,75	
	Erwachsene	210 874,56–632 621,85	
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da laut pU für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen Emicizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.</p> <p>b: Für Octocog alfa weist der pU die Kosten mehrerer Präparate aus. Die Angaben des pU zum Präparat Iblis werden nicht berücksichtigt, da sich das Präparat laut Lauer-Taxe seit dem Stand vom 01.03.2019 nicht mehr im Vertrieb befindet.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. F. Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceuticals. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients without inhibitors: study BH30071; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
4. F. Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceuticals. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients without inhibitors: study BH30071; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
5. F. Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceuticals. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients without inhibitors: study BH30071; protocol [unveröffentlicht]. 2016.
6. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379(9): 811-822.
7. Hoffmann-La Roche. A clinical trial to evaluate prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A participants without inhibitors (HAVEN 3): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.04.2019. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637>.
8. 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). *Res Pract Thromb Haemost* 2013; 11(6): 1119-1127.
9. 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(6): 1119-1127). *J Thromb Haemost* 2014; 12(1): 119-122.

10. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11): 2115-2124.
11. Bayer. Trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects compared to that of episodic treatment (SPINART): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.11.2014. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480>.
12. 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): 683-691.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-20 [online]. 27.06.2018 [Zugriff: 03.07.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 642). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-20_Emicizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A): Addendum zum Auftrag A18-20; Auftrag A18-49 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 25.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 661). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-49_Emicizumab_Addendum-zum-Auftrag-A18-20_V1-0.pdf.
15. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, non-interventional study evaluating bleeding incidence, health-related quality of life, and safety in patients with hemophilia A under standard-of-care treatment: study BH29768; NIS protocol [unveröffentlicht]. 2015.
16. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, non-interventional study evaluating bleeding incidence, health-related quality of life, and safety in patients with hemophilia A under standard-of-care treatment: study BH29768; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
17. Hoffmann-La Roche. A prospective study to collect high-quality documentation of bleeds, health-related quality of life (HRQoL), and safety outcomes in patients with hemophilia A treated with standard-of-care treatment: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.05.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942>.
18. Baxter. ADVATE (Octocog alfa): Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. 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.

20. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535-544.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. 28.05.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
22. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6(R1); current step 4 version. 1996.
23. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 2001.
24. Roche. Hemlibra: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Paul Ehrlich Institut. Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): Angaben zu Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2017; Stand der Daten 03.12.2018.
26. Paul-Ehrlich-Institut. Aktuelles: Dezember 2018; Bericht der Jahre 2008 bis 2017 [online]. [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/aktuelles/dhr-aktuelles-node.html#doc3259114bodyText5>.
27. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011: Fachserie 1 Reihe 1.3; 2016 [online]. 31.01.2019 [Zugriff: 29.04.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/bevoelkerungsfortschreibung-2010130167004.html>.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.xlsx?__blob=publicationFile.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2017. 2018.
30. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. *Hämostaseologie* 2013; 33(S 01): S15-S21.
31. Shire. ADYNOVI 5 ml: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

32. CSL Behring. AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Bayer. Kovaltry 250 I.E. /500 I.E. /1000 I.E. /2000 I.E. /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 22.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Bayer. KOGENATE Bayer (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Bayer. Iblias (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 11.01.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Swedish Orphan Biovitrum. ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Pfizer. ReFacto AF (Morooctocog alfa): Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Novo Nordisk. NovoEight (Turoctocog alfa): Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Octapharma. Nuwiq (Simooctocog alfa): Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Bayer. Jivi (Damoctocog alfa pegol), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Grifols Deutschland. Fanhdi (humaner Faktor VIII und VWF): Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 11.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung: Jahr 2017; Geschlecht männlich [online]. [Zugriff: 26.10.2018]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OINDEX=2&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.000=3739&D.003=42.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Efmoroctocog alfa [online]. 16.06.2016 [Zugriff: 25.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_TrG.pdf.

Anhang A – Vom pU vorgelegte Studien zum indirekten Vergleich

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Intervention vs. Brückenkomparator						
HAVEN 3	RCT (teilweise randomisiert), offen, parallel	Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper (< 0,6 BE) <ul style="list-style-type: none"> negativer FVIII-Hemmkörper-Test innerhalb von 8 Wochen vor Studieneinschluss ≥ 5 Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studieneinschluss bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung Patienten mit vorheriger Routineprophylaxe konnten unabhängig von der Anzahl der Blutungen ≥ 24 Wochen vor Studieneinschluss in Arm D eingeschlossen werden 	<ul style="list-style-type: none"> Arm A: Routineprophylaxe mit Emicizumab 1,5 mg/kg pro Woche (N = 36) Arm B: Routineprophylaxe mit Emicizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (N = 35) Arm C_{Kontrolle}^b: Bedarfsbehandlung mit FVIII (N = 18) nicht randomisierter Arm: <ul style="list-style-type: none"> Arm D^c: Routineprophylaxe mit Emicizumab 1,5 mg/kg pro Woche (N = 63) davon betrachtete Teilpopulation des Vorher-nachher-Vergleichs: mit Vorbehandlung Prophylaxe mit FVIII (Routineprophylaxe) in Studie NIS (BH29768) (n = 22) 	<ul style="list-style-type: none"> Screening: innerhalb von 6 Wochen Behandlung. RCT-Teil: 24 Wochen (danach Möglichkeit die Routineprophylaxe mit Emicizumab fortzuführen) Beobachtung: Safety Follow-up 24 Wochen nach Ende der Emicizumab Behandlung 	39 Studienzentren in: Australien, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 09/2016–laufend 1. Datenschnitt: 09/2017 (Analyse primärer Endpunkt nach 24 Wochen [RCT-Teil]) 2. Datenschnitt 02/2018 (Sicherheitsparameter) (geplantes Studienende: 08/2020)	primär: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der behandelten Blutungsepisoden sekundär: <ul style="list-style-type: none"> Blutungsraten (verschiedene Operationalisierungen), Gesundheitszustand gesundheitsbezogene Lebensqualität UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
SPINART	RCT, offen, parallel	Patienten 12–50 Jahre alt (in Bulgarien und Rumänien 18–50 Jahre) mit schwerer Hämophilie A <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII-Restgerinnungsaktivität $\leq 1\%$ ▪ FVIII-Restgerinnungsaktivität 1–2 % bei klinisch schwerer Blutungsneigung und einem max. Anteil von 10 % an der Gesamtpopulation (n = 8) ▪ Vorbehandlung mit einem FVIII-Präparat ≥ 150 Expositionstage ▪ Vorbehandlung im Rahmen einer prophylaktischen Therapie ≤ 12 aufeinanderfolgenden Monaten innerhalb der vergangenen 5 Jahre ▪ kein nachweisbarer Inhibitor gegen FVIII bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte ▪ 6–24 dokumentierte Blutungen oder blutungsbedingte Behandlungen innerhalb der vergangenen 6 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineprophylaxe: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) (N = 42) ▪ Bedarfsbehandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) (N = 42) davon Patienten mit FVIII-Restaktivität bei Studieneinschluss $< 1\%$: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineprophylaxe n = 35^d ▪ Bedarfsbehandlung n = 36^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 6 Wochen ▪ Behandlung: 3 Jahre 	31 Zentren in: Argentinien, Bulgarien, Rumänien und den USA 03/2008–11/2013	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungshäufigkeit während des ersten Behandlungsjahres sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutungsraten (verschiedene Operationalisierungen) ▪ Schmerz ▪ Gesundheitszustand ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.

b: Patienten hatten die Möglichkeit nach 24 Wochen auf eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab zu wechseln (Arm C_{Emi} mit gleicher Dosis und Dosisschema wie Patienten in Arm B).

c: Gemäß Studiendesign wurden Patienten mit FVIII-Prophylaxe (Routineprophylaxe), die im Rahmen der Studie NIS (BH29768) in der Kohorte C mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, in die Studie HAVEN 3 (Arm D) eingeschlossen.

d: Angaben lagen nur für 38 Patienten vor

e: Angaben lagen nur für 36 Patienten vor

BE: Bethesda-Einheit; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich:
 Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten

Studie	Intervention/Vergleichstherapie	Brückenkompator
Intervention vs. Brückenkompator		
HAVEN 3	Routineprophylaxe mit Emicizumab: (Arm A bzw. Arm B: 6 Monate im RCT-Teil, Arm D: nicht randomisiert) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 3 mg/kg/Woche s. c. für 4 Wochen ▪ danach Erhaltungsdosis: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Arm A + D: 1,5 mg/kg/Woche s. c. ▫ Arm B: 3 mg/kg alle 2 Wochen s. c. 	Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten: (Arm C: 6 Monate im RCT-Teil)
Vorbereitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm A, B und C: Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten in den letzten 24 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Arm D: FVIII-Prophylaxe (Routineprophylaxe) im Rahmen der Studie NIS (BH29768) Kohorte C Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Behandlung von Blutungsereignissen (Bedarfsbehandlung) inkl. FVIII-Präparaten, ohne spezifische Dosisvorgaben, wobei Durchbruchblutungen mit der niedrigsten FVIII-Dosis behandelt werden sollten ▪ In Arm D: Fortführung der FVIII-Prophylaxe (Routineprophylaxe) bis zur 2. Startdosis (zur Vermeidung von Blutungsereignissen) nicht erlaubte Begleitbehandlung ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn und während des gesamten Studienzeitraums: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente zur Beeinflussung der Hämostase (z. B.: Aspirin, NSAR nicht selektive oder COX-2 Inhibitoren, oder Antikoagulantien [andere als zur Spülung, zum Erhalt oder zur Vermeidung von Verklumpungen des CVAD], ausgenommen Medikamente zur Kontrolle von Blutungsepisoden oder im Zusammenhang mit kleineren chirurgischen Eingriffen oder Vorbeugung einer Verschlechterung bei Verletzungen ▪ systemische Immunmodulatoren (z. B. Interferon) andere als antiretrovirale Behandlungen ▪ elektive chirurgische Eingriffe (ausgenommen kleinere Prozeduren: Zahnextraktion, CVAD-Entfernung, Inzision und Drainage sowie Notoperationen) 		
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkompator		
SPINART	Routineprophylaxe: rekombinanter FVIII (Octocog alfa) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 IE/kg i. v., 3-mal wöchentlich ▪ Therapieanpassung: bei ≥ 12 Blutungen/Jahr mögliche Dosiserhöhung bis 30 IE/kg nach einem Jahr bzw. 35 IE/kg nach 2 Jahren 	Bedarfsbehandlung: rekombinanter FVIII (Octocog alfa) <ul style="list-style-type: none"> ▪ i. v., nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Produktinformation
Vorbereitung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten (≥ 150 Expositionstage) Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchbruchblutungen wurden wie Blutungen im Rahmen der Bedarfsbehandlung behandelt 		
CVAD: Central venous Access Device; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; IE: Internationale Einheit; i. v.: intravenös; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus		

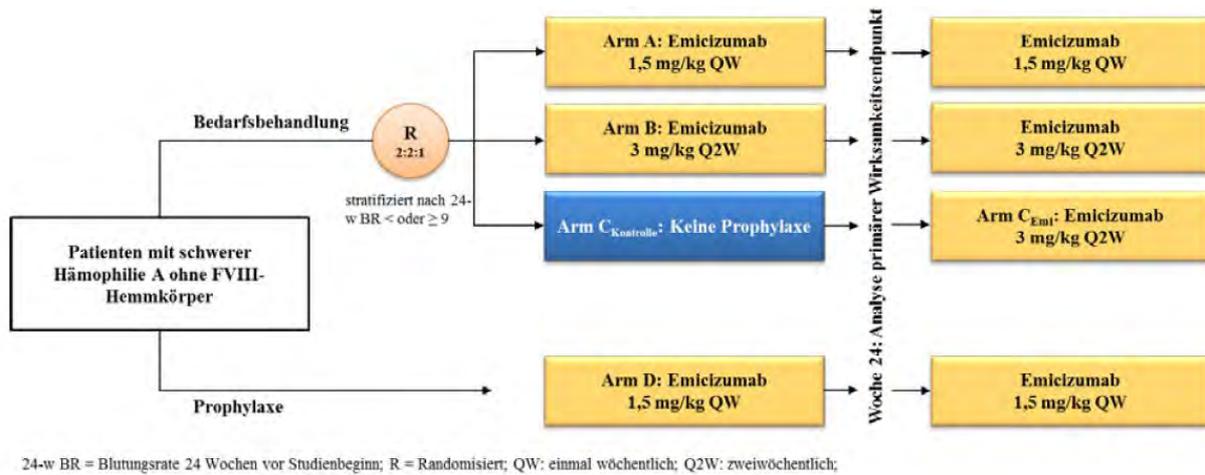


Abbildung 2: Studiendesign der Studie HAVEN 3.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs Routineprophylaxe mit FVIII

Studie Charakteristika Kategorie	HAVEN 3			SPINART	
	Routineprophylaxe mit Emicizumab 1,5 mg/kg N ^a = 36	Routineprophylaxe mit Emicizumab 3 mg/kg N ^a = 35	Bedarfsbehandlung mit FVIII N ^a = 18	Routineprophylaxe mit FVIII N ^a = 42	Bedarfsbehandlung mit FVIII N ^a = 42
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (14)	40 (11)	38 (13)	31 (9)	31 (10)
Ethnie, n (%)					
kaukasisch	24 (66,7)	20 (57,1)	11 (61,1)	38 (90,5)	38 (90,5)
asiatisch	6 (16,7)	10 (28,6)	4 (22,2)	1 (2,4)	1 (2,4)
schwarz	3 (8,3)	1 (2,9)	3 (16,7)	0 (0)	0 (0)
andere/unbekannt	3 (8,3 ^b)	4 (11,4)	0 (0)	3 (7,1)	3 (7,1)
Schweregrad der Hämophilie, (FVIII- Restgerinnungsaktivität) n (%)					
mittelschwer (1–2 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
schwer (< 1)	36 (100)	35 (100)	18 (100)	35 (83)	36 (86)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (10 ^b)	6 (14 ^b)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, MW (SD)	18,0 (15,8)	15,1 (6,5)	21,6 (16,4)	19,1 (8,4) ^c	22,2 (10,2) ^c
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)					
< 9 Blutungen	9 (25,0)	5 (14,3)	4 (22,2)	14 (33,3) ^d	10 (23,8) ^d
≥ 9 Blutungen	27 (75,0)	30 (85,7)	14 (77,8)	27 (64,3) ^d	32 (76,2) ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs Routineprophylaxe mit FVIII (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	HAVEN 3			SPINART	
	Routineprophylaxe mit Emicizumab 1,5 mg/kg	Routineprophylaxe mit Emicizumab 3 mg/kg	Bedarfsbehandlung mit FVIII	Routineprophylaxe mit FVIII	Bedarfsbehandlung mit FVIII
	N ^a = 36	N ^a = 35	N ^a = 18	N ^a = 42	N ^a = 42
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)					
kein Zielgelenk	2 (5,6)	8 (22,9)	3 (16,7)	14 (33,3)	11 (26,2)
Zielgelenk (jeglicher Art)	34 (94,4)	27 (77,1)	15 (83,3)	28 (66,7)	31 (73,8)
1 Gelenk	14 (41,2)	5 (18,5)	1 (6,7)	28 (66,7) ^e	31 (73,8) ^e
> 1 Gelenk	20 (58,8)	22 (81,5)	14 (93,3)		
Therapieabbruch, n (%)	1 (2,8)	1 (2,9)	0 (0)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	1 (2,8)	0 (0)	1 (5,6)	7 (16,7)	7 (16,7)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: eigene Berechnung c: Anzahl der Blutungen innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn d: Blutungsepisoden innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn: bezogen auf < 15 bzw. ≥ 15 e: ≥ 1 Zielgelenk zu Studieneintritt FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus					

Anhang B – Vom pU vorgelegte Studien zum Vorher-nachher-Vergleich

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vorher-nachher-Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BH29768	nicht inter- ventionell, prospektiv	<p>Patienten mit angeborener Hämophilie A (alle Schweregrade) mit FVIII-Hemmkörpern und hohem Hemmkörpertiter ($\geq 5\text{BE}$) in der Krankheitsgeschichte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 2 Jahre: ≥ 2 Blutungen innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn ▪ ≥ 2 und < 12 Jahre: ≥ 4 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ ≥ 12 Jahre: ≥ 6 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung oder 2 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn bei Patienten mit vorheriger Routineprophylaxe <p>Patienten ≥ 12 Jahre mit angeborener Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper in der Krankheitsgeschichte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII-Aktivität $< 1\%$ ▪ ≥ 5 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung (unabhängig von der Anzahl der Blutungen bei Routineprophylaxe) ▪ FVIII-Exposition ≥ 150 Tage vor Studieneinschluss 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte A: Patienten ≥ 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern unter Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (N = 103) ▪ Kohorte B: Patienten < 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern unter Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (N = 24) ▪ Kohorte C: Patienten ≥ 12 Jahre ohne FVIII-Hemmkörper unter Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einer FVIII-Ersatztherapie (N = 94) <p>Davon betrachtete Teilpopulation der Kohorte C:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxe mit FVIII (Routineprophylaxe) und anschließend Einschluss in HAVEN 3, Arm D (n = 22^b) 	<p>Screening: 4 Wochen</p> <p>Beobachtungszeitraum und Dauer der Wirksamkeitserhebung (Median):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfsbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte A: 25,4 Wochen ▫ Kohorte B: 31,2 Wochen ▫ Kohorte C: 27,7 Wochen ▪ Routineprophylaxe: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte A: 26,9 Wochen ▫ Kohorte B: 17,9 Wochen ▫ Kohorte C: 30,4 Wochen 	<p>34 Zentren in: Australien, China, Costa Rica, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA</p> <p>05/2015–06/2017</p> <p>Finale Analyse: 27.06.2017</p>	<p>primär: ABR (behandelte Blutungen)</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Vorher-nachher-Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
HAVEN 3			siehe Tabelle 10			
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: Insgesamt haben 44 Patienten an beiden Studien teilgenommen. Der pU operationalisiert für die Bewertung eine Teilpopulation von 22 sogenannten „formal theraPIetreuen“ Patienten.</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; BE: Bethesda-Einheit; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Intervention – Vorher-nachher-Vergleich:
 Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten

Studie	Intervention / Vergleich
BH29768	Fortführung der bisherigen Therapie mit Bedarfsbehandlung bzw. Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfsbehandlung bzw. Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ geplante Operationen während der Studie, mit Ausnahme kleiner Eingriffe (Zahnextraktion, Inzision, Drainage)
HAVEN 3	siehe Tabelle 11
FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus	

Tabelle 15: Ergebnisse (jährliche Blutungsrate) – Vorher-nachher-Vergleich:
 Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten

Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Faktor-VIII- Präparaten BH29768 (Kohorte C) ^a		Routineprophylaxe mit Emicizumab HAVEN 3 ^a (Arm D)		Gruppenunterschied ^b ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW [95 %-KI]	N	MW [95 %-KI]	
Morbidität					
Jährliche Blutungsrate (ABR)					
behandelte Blutungen	22	2,97 [1,51; 5,83]	22	1,40 [0,74; 2,67]	0,47 [0,26; 0,87]; 0,015
Gelenkblutungen	22	1,71 [0,85; 3,41]	22	0,80 [0,35; 1,84]	0,47 [0,20; 1,09]; 0,077
a: Teilpopulation der therapietreu angenommenen Patienten, die sowohl in Kohorte C der Studie BH29768 wie auch in der Studie HAVEN 3 eingeschlossen waren					
b: Emicizumab vs. FVIII-Präparate					
ABR: annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten					

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Eberl, Wolfgang	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?