

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emicizumab (Hemlibra®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
aPCC	Prothrombinkomplex-Konzentrat
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
Emi-Pref	Fragebogen zur Präferenz von Therapieoptionen
FVIII	(Gerinnungs-)Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HJHS	Score zur Gelenkgesundheit (Haemophilia Joint Health Score)
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, Deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification)
ID	Identifikationsnummer
IV	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIIa	rekombinanter aktivierter humaner Faktor VII
SC	Subkutan
SD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes UE
TE	Thromboembolie
TMA	thrombotische Mikroangiopathie
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Emicizumab
Handelsname:	Hemlibra®
ATC-Code:	B02BX06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42723
Pharmazentralnummer (PZN)	12892736 12892742 12892713 12909224
ICD-10-GM-Code	D66, M36.2
Alpha-ID	I13236, I27818, I85129, I64329, I13235, I27819, I118661, I64327, I1908, I72424, I77220, I90466, I68676, I109615, I89988, I77228, I77614, I81076

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Emicizumab (Hemlibra [®]) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp. Hemlibra [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	23.01.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	13.03.2019
Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	23.02.2018

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp	Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten, wobei die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel zu beachten sind

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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

Roche folgt der Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), dass die ZVT die Behandlung mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten im Sinne einer Routineprophylaxe umfasst.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Bei der pivotalen Zulassungsstudie HAVEN 6 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Emicizumab bei Patienten aller Altersgruppen mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist.

Das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers umfasst ausschließlich Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp. Daher werden nur diese Ergebnisse der HAVEN 6 dargestellt

Tabelle 1-7: Ergebnisse HAVEN 6

	Emicizumab-Prophylaxe^a
	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A N = 51
Morbidität – Behandelte Blutungsepisoden (Primärer Endpunkt)	
ABR [95 % KI]	0,9 [0,50; 1,78]
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	35/51 (68,6)
Morbidität – Gelenkblutungsepisoden	
ABR [95 % KI]	0,2 [0,07; 0,71]
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	46/51 (90,2)
Morbidität – Gelenkstatus (HJHS) Mittelwert (SD)	
Baseline	7,00 (9,71)
Änderungen Woche 49 gegenüber Baseline	-0,96 (2,65)
Morbidität – Körperliche Aktivität (Mittlere tägliche Schrittzahl) Mittelwert (SD)	
Baseline	6758,1 (2570,1)
Änderungen Woche 49 gegenüber Baseline	1155,8 (2509,0)
Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Welche Behandlung wird bevorzugt? n/N (%)			
	SC	IV	Keine Präferenz
Woche 17	35/35 (100)	0/35 (0,0)	0/35 (0,0)
Generelle Verträglichkeit Patienten mit Ereignis n/N (%)			
Patienten mit UE	42/51 (82,4)		
Patienten mit UE \geq 3	3/51 (5,9)		
Patienten mit SUE	6/51 (11,8)		
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0/51 (0,0) ^b		
Patienten mit UE, die zum Tode führten	0/51 (0,0) ^b		
^a Die Studienpopulation umfasst ausschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Blutungsphänotyps eine Routineprophylaxe angezeigt ist. ^b Es wurden keine Todesfälle, keine UEs, die zum Behandlungsabbruch führten und keine UEs, die zum Tode führten, gemeldet (s. CSR Kapitel 5.1.1.1) Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate, IV: intravenös, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SC: subkutan, SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis			

Die Emicizumab-Prophylaxe zeigt bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp eine niedrige annualisierte Rate behandelter Blutungen mit einem Median unter 1. Zwei Drittel der Patienten wiesen nach 49 Wochen keine behandlungsbedürftigen Blutungen und 90 % keine Gelenkblutungen auf. Ein patientenberichteter Fragebogen zeigt, dass Patienten eine subkutane Therapie gegenüber der intravenösen Darreichungsform bevorzugen. Als zentraler Grund für diese Behandlungspräferenz wurde die vereinfachte Verabreichung durch die subkutane Darreichungsform und damit verbundene Vorteile, wie eine kürzere Applikationszeit und eine geringere Behandlungshäufigkeit, genannt. Das bekannte gute Sicherheitsprofil von Emicizumab wird durch die Ergebnisse der HAVEN 6 bestätigt. Die Ergebnisse zur Population der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A werden durch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der HAVEN 6 bestätigt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Emicizumab als Routineprophylaxe zeigt in der HAVEN 6 eine niedrige annualisierte Blutungsrate (ABR) behandlungsbedürftiger Blutungsereignisse von 0,9. Zwei Drittel der Gesamtpopulation weisen nach 49 Wochen keine behandelten Blutungen und 90 % keine Gelenkblutungen auf. Diese Daten zeigen erstmals Studiendaten einer Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp. Es liegen keine vergleichbaren Daten einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten in diesem Anwendungsgebiet vor. Daher ist kein direkter oder indirekter Vergleich möglich.

Die Ergebnisse aus der HAVEN 6 zeigen, dass Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp, von einer durch Emicizumab auf niedrigem Niveau stabilisierten ABR profitieren. Emicizumab weist per se weitere vorteilhafte Eigenschaften auf (fehlendes Risiko zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern, lange Halbwertszeit zur Verhinderung von Talspiegeln, subkutan zu applizierende Darreichungsform). Gleichzeitig weist Emicizumab ein bekanntes und gutes Verträglichkeitsprofil auf. Das Präferenzverhalten der Patienten zeigt deutlich, dass eine subkutane Gabe gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugt wird.

Alle genannten Vorteile von Emicizumab ergeben für alle Patienten im Anwendungsgebiet einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „Anhaltspunkt“ zugeordnet.

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

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

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

Die Zielpopulation dieses Dokuments sind Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp, die eine Routineprophylaxe benötigen.

Die auch als „Bluterkrankheit“ bezeichnete Hämophilie ist eine seltene Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die aufgrund einer eingeschränkten Blutgerinnung zu einer lebenslang erhöhten Blutungsneigung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Die häufigste Form einer hereditär bedingten Hämophilie ist die Hämophilie A. Diese ist durch das Fehlen, eine gestörte Bildung oder eine inadäquate Funktionsfähigkeit des plasmatischen FVIII charakterisiert.

Die Einteilung der Hämophilie A per definitionem erfolgt anhand der Aktivität des endogenen FVIII. Bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A liegt die FVIII-Aktivität bei 1 – 5 %. Unabhängig von der FVIII-Aktivität ist die Ausprägung des Blutungsphänotyps entscheidend für die Therapie. Ein schwerer Blutungsphänotyp ist klinisch z.B. durch häufige Blutungen, Gelenkeinnblutungen oder eine bestehende hämophile Arthropathie definiert und kann zu schweren körperlichen Beeinträchtigungen führen.

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

Emicizumab stellt aufgrund seiner innovativen Attribute eine bedeutende Verbesserung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A dar. Durch seine strukturelle Differenzierung von FVIII wirkt Emicizumab unabhängig vom FVIII-Hemmkörperstatus und stellt bei Patienten mit Hämophilie A die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder her.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Emicizumab kann aufgrund der intrinsisch mit dem Wirkmechanismus verbundenen Attribute nicht zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern führen. Ein Risiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen besteht durch die Anwendung von Emicizumab nicht, da Emicizumab kein Blutprodukt ist. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Emicizumab führen zu einem konstant hohen Wirkspiegel und somit einer nachhaltigen Blutungsprophylaxe.

Klinisch äußert sich dies in einer langfristig niedrigeren Blutungsrate unter Emicizumab im Vergleich zu den bisherigen Therapiestandards einer Routineprophylaxe, die in den Patientenpopulationen der schweren Hämophilie A mit oder ohne Hemmkörper bereits demonstriert wurde. Neben der reduzierten Rate an Blutungen, die mit FVIII behandelt werden mussten, stellt die niedrige Rate an behandlungsbedürftigen Gelenkblutungen den Patienten eine langfristig erhaltene Gelenkfunktion in Aussicht, da zwischen der Gelenkblutungsrate und der Erhaltung der Gelenkfunktion ein direkter Zusammenhang besteht. Die ein-, zwei- oder vierwöchentliche, subkutane Applikation von Emicizumab verringert einerseits die Belastung der Patienten und deren Umfeld und ermöglicht andererseits die Sicherheit einer kontinuierlich wirksamen und effektiveren Blutungsprophylaxe.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp	72 - 113
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp	Patienten aller Altersgruppen mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, die eine Routineprophylaxe benötigen	Nicht-quantifizierbar	72 - 113
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet				
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
A	Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp	Emicizumab (Hemlibra®) 1 x wöchentlich	Erwachsene	409.893,12
			12 – < 18 Jahre	317.198,96
			6 – < 12 Jahre	182.496,60
			< 6 Jahre	92.694,16
		Emicizumab (Hemlibra®) Alle 2 Wochen	Erwachsene	384.551,18
			12 – < 18 Jahre	296.194,86
			6 – < 12 Jahre	158.599,48
			< 6 Jahre	91.248,30
		Emicizumab (Hemlibra®) Alle 4 Wochen	Erwachsene	384.551,70
			12 – < 18 Jahre	283.523,37
			6 – < 12 Jahre	158.599,48
			< 6 Jahre	68.797,69

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung				
A	Mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphäno- typ	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII			
		Damoctocog alfa pegol (Jivi [®]) alle 5 Tage	Erwachsene	205.369,44 – 268.117,32	
			12 – < 18 Jahre	151.996,95 – 191.626,46	
		Damoctocog alfa pegol (Jivi [®]) alle 7 Tage	Erwachsene	190.987,68	
			12 – < 18 Jahre	136.501,04	
		Damoctocog alfa pegol (Jivi [®]) 2 x wöchentlich	Erwachsene	202.749,04 – 253.860,88	
			12 – < 18 Jahre	146.290,56 – 183.607,84	
		Efmoroctocog alfa (ELOCTA)	Erwachsene	101.081,64 – 409.388,08	
			12 – < 18 Jahre	78.918,84 – 313.308,20	
			6 – < 12 Jahre	33.919,45 – 168.930,96	
		< 6 Jahre		22.839,51 – 75.204,46	
			Lonoctocog alfa (AFSTYLA)	Erwachsene	130.273,52 – 467.970,36
				12 – < 18 Jahre	93.603,12 – 356.514,60
		6 – < 12 Jahre		74.303,84 – 195.410,28	
		< 6 Jahre		37.635,52 – 111.455,76	
			Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	Erwachsene	197.000,72 – 575.895,51
				12 – < 18 Jahre	140.552,54 – 415.545,42
		6 – < 12 Jahre		85.237,74 – 252.316,74	
		< 6 Jahre		22.839,51 – 75.204,46	
			Octocog alfa (ADVATE)	Erwachsene	206.183,66 – 606.672,45
				12 – < 18 Jahre	148.101,90 – 437.574,96
		6 – < 12 Jahre		89.767,60 – 263.823,78	
		< 6 Jahre		76.039,08 – 200.840,64	
			Octocog alfa (z. B. Kovaltry [®])	Erwachsene	165.680,32 – 484.351,92
				12 – < 18 Jahre	118.206,40 – 349.530,48
		6 – < 12 Jahre		71.695,52 – 291.533,64	
		< 6 Jahre		47.473,92 – 165.377,10	
			Rurioctocog alfa pegol (ADYNOVI)	Erwachsene	243.053,20 – 294.513,44
				12 – < 18 Jahre	173.472,00 – 225.897,36
		Simoctocog alfa (z.B. Nuwiq)	Erwachsene	141.626,14 – 414.562,71	
			12 – < 18 Jahre	101.000,14 – 299.594,79	
			6 – < 12 Jahre	61.507,52 – 181.116,93	
			< 6 Jahre	40.626,00 – 92.261,28	
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])	Erwachsene	165.540,96 – 468.445,23	
			12 – < 18 Jahre	119.070,12 – 355.168,23	
			6 – < 12 Jahre	94.386,24 – 219.744,57	
< 6 Jahre	47.916,96 – 110.722,32				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Turoctocog alfa pegol (Esperoct [®])	Erwachsene	276.369,73
			12 – < 18 Jahre	212.728,88
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII				
		Humanplasmatische Präparate (z. B. Fanhdi [®]) ^b	Erwachsene	113.628,36 – 335.794,02
			12 – < 18 Jahre	81.000,68 – 239.609,22
			6 – < 12 Jahre	49.506,38 – 143.426,25
			< 6 Jahre	32.627,68 – 74.259,57
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
^b : Beispielhafte Kostendarstellung basierend auf den Kosten von Fanhdi [®] . Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar (Beriate [®] , Faktor VIII SDH Intersero, Haemate [®] P, Haemoctin [®] SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate).				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten (einschließlich Routine-Prophylaxe), wie z. B. mit aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) und mit rekombinantem aktiviertem humanem Faktor VII (rFVIIa), sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)).

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 einer Erhaltungsdosis ab Woche 5 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.

Das Dosierungsschema für die Initialdosis bleibt gleich, unabhängig vom Schema der Erhaltungsdosis.

Das Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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