

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	8. Juli 2019
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörper), Nr. 779, A19-26, Version 1.0, Stand: 13.06.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Hämophilie ist eine erbliche Blutgerinnungsstörung, die hauptsächlich beim männlichen Geschlecht auftritt. Den verschiedenen Formen der Hämophilie ist gemeinsam, dass das Blut betroffener Patienten nicht oder nur verzögert gerinnt, sodass es zu spontanen Blutungen kommen kann.</p> <p>Bei Hämophilie A besteht ein partieller oder vollständiger Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII). Dies beeinträchtigt die Blutgerinnung und führt zu einem erhöhten Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen. Der klinische Schweregrad der Hämophilie A korreliert eng mit der Restaktivität von FVIII. Bei schwerer Hämophilie besteht eine plasmatische Restaktivität von < 0,01 IU/ml (< 1 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen); bei mittelschwerer Hämophilie etwa 0,01–0,05 IU/ml (1–5 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen) und bei leichter Hämophilie > 0,05 bis < 0,40 IU/ml (> 5 % bis < 40 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen) (1).</p> <p>Die Inzidenz der Hämophilie A beträgt 1 auf 5000 männliche Geburten (2). Bei ihrer schweren Form besteht ein erheblicher FVIII-Mangel, der zu häufigen Spontanblutungen und zu abnormen Blutungen selbst nach kleinen Verletzungen, Operationen oder Zahnextraktionen führt. Etwa 40 % der Patienten mit Hämophilie A haben diese schwere Form (3).</p> <p>Seit 2005 müssen alle substitutionsbedürftigen Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen in Deutschland dem Deutschen Hämophileregister (DHR) gemeldet werden. Im Jahr 2017 waren dies insgesamt 3195 Patienten. Unter diesen litten 2241 Erwachsene sowie 808 Kinder und Jugendliche an Hämophilie A <u>ohne</u> Hemmkörper, also die überwiegende</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mehrheit. Davon hatten 512 Kinder und Jugendliche sowie 1296 Erwachsene eine schwere Hämophilie mit einer FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 % (4).</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Emicizumab ist ein bispezifischer humanisierter monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Gerinnungsfaktor IX (FIXa) und den Gerinnungsfaktor X (FX) verbindet, um die Funktion des fehlenden aktivierten FVIII nachzuahmen. Emicizumab hat keine strukturelle Beziehung oder Sequenzhomologie zum humanen FVIII, sodass davon ausgegangen wird, dass der bispezifische monoklonale Antikörper die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII weder auslöst noch verstärkt (5).</p> <p>Emicizumab (Hemlibra®) wurde im Februar 2018 zur subkutanen Gabe als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern in allen Altersgruppen zugelassen. Im Februar 2019 erfolgte die Indikationserweiterung bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper (6).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 7; Dossier pU Modul 4A S. 19–22	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Es soll der Zusatznutzen von Emicizumab im Vergleich zur ZVT als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper bewertet werden. Gemäß Zulassung ist schwere Hämophilie A als FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 % definiert.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) berücksichtigt zusätzlich für einen indirekten Vergleich zwischen Emicizumab und der vom G-BA festgelegten ZVT die in der Zulassungsstudie (HAVEN 3) gewählte Vergleichstherapie (Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) als Brückenkomparator der beiden zu vergleichenden Interventionen (Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab</p> <table border="1" data-bbox="315 1082 1205 1214"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1082 772 1118">Indikation</th> <th data-bbox="772 1082 1205 1118">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1118 772 1214">Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper</td> <td data-bbox="772 1118 1205 1214">Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die ZVT des G-BA nachvollziehbar.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper	Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten wird zwischen einer bedarfsorientierten, anlassbezogenen („on-demand“) und einer kontinuierlichen Substitutionstherapie (Dauerprophylaxe) unterschieden. Bei hohem Blutungsrisiko – wie bei schwerer Hämophilie A – hat sich die prophylaktische Gabe etabliert und wird in Leitlinien als Mittel der Wahl empfohlen (z. B. (7)). Ein Rapid Report des IQWiG (8) fand einen Vorteil der Dauerprophylaxe bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen v. a. bez. schwerer Blutungen.</p> <p>Dementsprechend erscheint es folgerichtig, die Routineprophylaxe als ZVT bei Hämophilie-A-Patienten zu wählen. Aus Sicht der AkdÄ stimmt die gewählte ZVT mit dem derzeitigen Stand der Wissenschaft überein.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9; Dossier pU Modul 4A S. 49–56</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign</u></p> <p>HAVEN-3-Studie (BH30071)</p> <p>HAVEN 3 ist eine noch laufende, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit drei randomisierten und einem nicht randomisierten Arm, in die Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen wurden (9).</p> <p>Die Patienten des randomisierten Teils der Studie waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:2:1 auf eine Routineprophylaxe mit 1,5 mg Emicizumab 1 x pro Woche (Arm A, n = 36), eine Routineprophylaxe mit 3 mg Emicizumab alle zwei Wochen (Arm B, n = 35) oder auf eine Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten (Arm C, n = 18) randomisiert. Im nicht randomisierten Arm (Arm D, n = 63) wurden Patienten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9–10</p>	<p>mit einer Routineprophylaxe mit Emicizumab behandelt, die als Vorbehandlung eine Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten erhalten hatten. Die Dauer des randomisierten Studienteils war 24 Wochen. Anschließend konnten die Patienten des Kontrollarmes (Arm C, Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) eine Routineprophylaxe mit Emicizumab beginnen.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie waren die Anzahl der behandelten Blutungsepisoden. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Blutungsraten, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse (UE) herangezogen.</p> <p>SPINART-Studie</p> <p>SPINART war eine offene, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Routineprophylaxe mit rekombinanten FVIII-Präparaten (Octocog alfa) mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten FVIII-Präparaten (Octocog alfa). Eingeschlossen wurden männliche Patienten im Alter von 12 bis 50 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %). Zudem konnten auch Patienten mit einer FVIII-Restgerinnungsaktivität von 1–2 % und mit klinisch schwerem Krankheitsbild eingeschlossen werden, ihr Anteil durfte 10 % der Studienpopulation nicht überschreiten (10).</p> <p>Je 42 Patienten wurden in den Routineprophylaxe-Arm und den Bedarfsbehandlungs-Arm stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen eines Zielgelenks (ja/nein) und Blutungshäufigkeit während der vergangenen sechs Monate vor Studieneinschluss (< 15/≥ 15 Blutungen) randomisiert. Davon hatten 35 Patienten im Routineprophylaxe-Arm und 36 Patienten im Bedarfsbehandlungs-Arm eine FVIII-Restaktivität < 1 % beim Studieneinschluss.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 863 277 970">IQWiG Dossier- bewertung S. 15</p> <p data-bbox="161 1283 277 1386">Dossier pU Modul 4A S. 115– 116</p>	<p data-bbox="315 411 1205 643">Im Routineprophylaxe-Arm wurden dreimal pro Woche FVIII-Präparate mit einer Dosierung von 25 Internationalen Einheiten (IE) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) verabreicht. Bei erhöhter Blutungsneigung (≥ 12 Blutungen pro Jahr) konnte nach einem Jahr die Dosis auf 30 IE pro kg und nach zwei Jahren auf 35 IE pro kg erhöht werden. Die Bedarfsbehandlung erfolgte nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Fachinformation.</p> <p data-bbox="315 663 1205 794">Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl der Blutungsepisoden nach einem Jahr Behandlung. Als sekundäre Endpunkte wurden Blutungsraten, Schmerzen, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE herangezogen.</p> <p data-bbox="315 815 920 842">Nichtinterventionelle Studie (NIS, BH29768)</p> <p data-bbox="315 863 1205 1267">NIS war eine prospektiv geplante, nichtinterventionelle dreiarmige Beobachtungsstudie bei Patienten mit angeborener schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität $< 1\%$) mit und ohne FVIII-Hemmkörper. Die eingeschlossenen Patienten behielten während der Studie ihre bestehende Therapie mit FVIII-Präparaten (Strategie und Dosis) bei; sie wurden in ihrem jeweiligen lokalen Versorgungsumfeld beobachtet. In den Arm A (n = 103) und B (Patienten < 12 Jahre, n = 24) wurden Patienten mit FVIII-Hemmkörpern eingeschlossen, in den Arm C nur Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren ohne FVIII-Hemmkörper (n = 94). Allen Patienten wurde nach Abschluss der NIS die Teilnahme an den nachfolgenden interventionellen Emicizumab-Studien nach Anwendungsgebiet (HAVEN 1, HAVEN 2 und HAVEN 3) angeboten.</p> <p data-bbox="315 1287 1205 1386">Für den Vorher-nachher-Vergleich zieht der pU nur die Patienten heran, die in der Vorher-Phase (NIS) eine prophylaktische Behandlung erhalten hatten. Insgesamt wurden in den Arm D der HAVEN-3-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 754 286 946">IQWiG Dossier- bewertung S. 8–11; Dossier pU Modul 4A S. 87–99</p> <p data-bbox="163 1114 286 1329">IQWiG Dossier- bewertung S. 14–17; Dossier pU Modul 4A S. 104– 119</p>	<p data-bbox="315 395 1209 692">Studie 44 von 49 geeigneten Patienten ohne FVIII-Hemmkörper eingeschlossen, die im Rahmen der NIS eine prophylaktische Behandlung erhalten hatten. Von den fünf Patienten, die nicht in die Studie HAVEN 3 eingeschlossen wurden, soll ein Patient im Verlauf der NIS verstorben sein und ein Patient die Studie vorzeitig beendet haben (Grund: „andere“). Von den übrigen drei Patienten erhielt aber nur ein Patient eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung der FVIII-Präparate. Dieser Patient hat sich entschieden, nicht an der HAVEN-3-Studie teilzunehmen.</p> <p data-bbox="315 715 568 743"><u>Indirekter Vergleich</u></p> <p data-bbox="315 766 1209 1062">Für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. In der Studie HAVEN 3 wurde die Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten verglichen, sodass letztere als ein Brückenkomparator für den indirekten Vergleich herangezogen wird. Zur ZVT identifiziert der pU die Studie SPINART, in der die Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten mit einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten verglichen wurde.</p> <p data-bbox="315 1085 651 1114"><u>Vorher-nachher-Vergleich</u></p> <p data-bbox="315 1136 1209 1302">Der pU legt einen intraindividuellen Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten (Vorher-nachher-Vergleich) vor, der auf Daten von Patienten basiert, die sowohl an der Beobachtungsstudie als auch an der Zulassungsstudie HAVEN 3 teilgenommen haben.</p> <p data-bbox="315 1324 1209 1382">Die Daten der HAVEN-3-Studie werden ausschließlich deskriptiv vorgelegt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 99–103</p>	<p>Bewertung des IQWiG</p> <p><u>Vorher-nachher-Vergleich</u></p> <p>Das IQWiG stuft den vorgelegten Vorher-nachher-Vergleich als ungeeignet für die Bewertung des Zusatznutzens ein. Dies wird mit den unterschiedlichen Studienbedingungen in HAVEN 3 und in der NIS begründet. Die vom pU gezeigten Effekte bei Blutungsendpunkten sind für das IQWiG nicht groß genug, als dass sie nicht allein durch die unterschiedlichen Studienbedingungen erklärbar wären.</p> <p><u>Indirekter Vergleich</u></p> <p>Der pU führt zudem einen adjustierten indirekten Vergleich durch. Aus seiner Sicht bestehen aber deutliche Unterschiede in den jährlichen Blutungsraten für den Brückenkomparator, sodass die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nicht gegeben und der indirekte Vergleich daher nicht verwertbar sei.</p> <p>Dieser Bewertung stimmt das IQWiG nicht zu. Das IQWiG weist dabei darauf hin, dass der pU bei der Darstellung der Mediane der jährlichen Blutungsraten (SPINART: 27,9 vs. HAVEN 3: 40,4) sich auf Werte aus der Publikation Manco-Johnson et al. 2013 bezieht (10). Diese Werte wurden allerdings im Nachhinein von den Autoren in einem Corrigendum korrigiert (11). Die mittleren jährlichen Blutungsraten sind mit 38,2 Blutungen/Jahr (HAVEN 3) bzw. 36,9 Blutungen/Jahr (SPINART) nahezu identisch. Auch die Gelenkblutungsraten sind aus Sicht des IQWiG ausreichend ähnlich: 21,3 (HAVEN 3) bzw. 24,4 (SPINART) im Median sowie 26,5 (HAVEN 3) vs. 29,2 (SPINART) im Mittel.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 8–11	<p>Als relevanten Unterschied führt das IQWiG allerdings die Studiendauer (HAVEN 3: sechs Monate vs. SPINART: drei Jahre (bzw. Auswertungen nach einem Jahr für mehrere Endpunkte)) auf, und weist darauf hin, dass dieser sich auf die Inzidenz der UE auswirken kann. Bei Betrachtung der UE-Raten der potenziell relevanten Studie fällt auf, dass im Brückenkomparator-Arm der Studie HAVEN 3 33 % der Patienten von UE betroffen waren, während im Brückenkomparator-Arm der Studie SPINART nach einem Jahr 69 % bzw. nach drei Jahren 88 % der Patienten betroffen waren. Dieser Unterschied beeinflusst aber nicht die Bewertung der Blutungsraten, da diese annualisiert ausgewertet wurden.</p> <p>Der indirekte Vergleich zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab oder mit einem rekombinanten FVIII-Präparat. Zusammenfassend erlaubt der indirekte Vergleich aus Sicht des IQWiG daher nur eine Abschätzung, ob Unterschiede zwischen Emicizumab und der ZVT hinsichtlich der Blutungsraten bestehen. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer ist jedoch keine Auswertung der Sicherheit (UE) und damit keine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens in der Gesamtschau möglich.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: vorgelegte Evidenz</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Studie HAVEN 3 aufgrund ihres Studiendesigns dazu geeignet, die Wirksamkeit von Emicizumab zur Blutungsprophylaxe zu belegen. Da in der Kontrollgruppe jedoch auf eine Blutungsprophylaxe durch die Gabe von FVIII-Präparaten verzichtet wurde, kann die Studie keine Aussage über den Stellenwert einer Emicizumab-Behandlung im Vergleich zur ZVT treffen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Bezüglich der Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleichs stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass die Basis-Charakteristika der Studienpopulationen der Studien HAVEN 3 und SPINART zu heterogen waren, um eine klare Überlegenheit der Therapie mit Emicizumab zu zeigen.</p> <p>Die Patienten der SPINART-Studie scheinen grundsätzlich weniger schwer erkrankt zu sein. Auch der Versuch, annähernd homogene Subpopulationen zu vergleichen (36 bzw. 35 Patienten mit Emicizumab in der HAVEN-3 vs. 42 Patienten in der Dauerprophylaxe aus der SPINART-Studie), gelingt aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht. Daher stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu, dass der indirekte Vergleich lediglich für eine Abschätzung der Effekte von Emicizumab ausreichend ist und zudem methodisch angemessener als der vom pU in den Vordergrund gestellte Vorher-nachher-Vergleich ist.</p>																	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 12–14; Dossier pU Modul 4A S. 59–75</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Morbidität</p> <p>Die Ergebnisse zu den Mortalitätsendpunkten sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität</p> <table border="1" data-bbox="315 1177 1205 1382"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt; Vergleich; Studie</th> <th colspan="2">Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. mit FVIII-Präparaten</th> <th colspan="2">Bedarfsbehandlung</th> <th rowspan="2">Gruppenunterschied</th> </tr> <tr> <th>N^a</th> <th>MW [95 % CI] bzw. (SD)^b</th> <th>N^a</th> <th>MW [95 % CI] bzw. (SD)^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ABR-Verhältnis [95 %-CI]; p-Wert</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt; Vergleich; Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. mit FVIII-Präparaten		Bedarfsbehandlung		Gruppenunterschied	N ^a	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b						ABR-Verhältnis [95 %-CI]; p-Wert	
Endpunkt; Vergleich; Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. mit FVIII-Präparaten		Bedarfsbehandlung		Gruppenunterschied													
	N ^a	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b	N ^a	MW [95 % CI] bzw. (SD) ^b														
					ABR-Verhältnis [95 %-CI]; p-Wert													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																
	<table border="1"> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>36</td> <td>1,5 [0,89–2,47]</td> <td>18</td> <td>38,2 [22,86–63,76]</td> <td>0,04 [0,02–0,08]; < 0,001</td> </tr> <tr> <td>SPINART</td> <td>42</td> <td>2,2 (5,1)</td> <td>42</td> <td>36,9 (23,8)</td> <td>0,07 [0,04–0,12]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,25–1,47]; 0,268</td> </tr> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen (3 mg/kg Emicizumab^e): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>35</td> <td>1,3 [0,75–2,25]</td> <td>18</td> <td>38,2 [22,86–63,76]</td> <td>0,03 [0,02–0,07]; < 0,001</td> </tr> <tr> <td>SPINART</td> <td>42</td> <td>2,2 (5,1)</td> <td>42</td> <td>36,9 (23,8)</td> <td>0,07 [0,04–0,12]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,19–1,11]; 0,085</td> </tr> <tr> <td colspan="6">behandelte Blutungen (1,5 mg und 3 mg/kg Emicizumab^f): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>71</td> <td>1,4 (2,34)</td> <td>18</td> <td>38,2 [22,86–63,76]</td> <td>0,04 [0,02–0,07]</td> </tr> <tr> <td>SPINART</td> <td>42</td> <td>2,2 (5,1)</td> <td>42</td> <td>36,9 (23,8)</td> <td>0,07 [0,04–0,12]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. mit FVIII-Präparaten: 0,56 [0,23–1,35]; 0,194</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Gelenkblutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Gelenkblutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung</td> </tr> <tr> <td>HAVEN 3</td> <td>36</td> <td>1,1 [0,59–1,89]</td> <td>18</td> <td>26,5 [14,67–47,79]</td> <td>0,04 [0,02–0,09]; < 0,001</td> </tr> </table>	behandelte Blutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)						behandelte Blutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): 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	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. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,25–1,47]; 0,268						behandelte Blutungen (3 mg/kg 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	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. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,19–1,11]; 0,085						behandelte Blutungen (1,5 mg und 3 mg/kg 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]	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. mit FVIII-Präparaten: 0,56 [0,23–1,35]; 0,194						Gelenkblutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)						Gelenkblutungen (1,5 mg/kg 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	
behandelte Blutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)																																																																																																		
behandelte Blutungen (1,5 mg/kg Emicizumab^c): 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																																																																																													
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. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,25–1,47]; 0,268																																																																																																		
behandelte Blutungen (3 mg/kg 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																																																																																													
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. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,19–1,11]; 0,085																																																																																																		
behandelte Blutungen (1,5 mg und 3 mg/kg 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]																																																																																													
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. mit FVIII-Präparaten: 0,56 [0,23–1,35]; 0,194																																																																																																		
Gelenkblutungen – jährliche Blutungsrate (ABR)																																																																																																		
Gelenkblutungen (1,5 mg/kg 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																																																																																													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. mit FVIII-Präparaten: 0,61 [0,21–1,81]; 0,377							
Gelenkblutungen 3 mg/kg Emicizumab^e: Routineprophylaxe vs. Bedarfsbe- handlung							
HAVEN 3	35	0,9 [0,44–1,67]	18	26,5 [14,67–47,79]	0,03 [0,02–0,07]; < 0,001		
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. mit FVIII-Präparaten: 0,46 [0,15–1,38]; 0,166							
Gelenkblutungen (1,5 mg und 3 mg/kg 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]		
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. mit FVIII-Präparaten: 0,58 [0,19–1,73]; 0,330							
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Die ABR basiert auf Blutungsereignissen beobachtet über sechs Monate in der Studie HAVEN 3 und über zwölf Monate in der Studie SPINART. c: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 1,5 mg Emicizumab 1 x pro Woche behandelt wurden. d: indirekter Vergleich nach Bucher (s. IQWiG Dossierbewertung Zitat 12); eigene Berechnung des IQWiG e: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf Patienten, die mit 3 mg Emicizumab alle zwei Wochen behandelt wurden.</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>f: ABR für den Emicizumab-Arm basiert auf den gepoolten Daten von Patienten, die mit 1,5 mg Emicizumab 1 x pro Woche und Patienten, die mit 3 mg alle zwei Wochen behandelt wurden. ABR: annualisierte Blutungsrate; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; KG: Körpergewicht</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Nutzen</p> <p>Für die Endpunkte behandelte Blutungen und Gelenkblutungen (annualisierte Blutungsraten) ergaben sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Die Unterschiede des Vorher-nachher-Vergleiches aus den zusammengeführten Daten von HAVEN 3 und der NIS sind zwar statistisch signifikant, aber in der Effektstärke nicht ausreichend, um eine Überlegenheit der Behandlung mit Emicizumab zu belegen.</p> <p>Es liegen keine Daten bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die einen validen Vergleich zwischen den zu bewertenden Interventionen zuließen. In der Studie HAVEN 3 war die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Routineprophylaxe mit Emicizumab nicht besser als unter der anlassbezogenen Bedarfsgabe von FVIII-Präparaten.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 11; Dossier pU Modul 4A S. 76–82	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind in Tabelle 3 dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
	<p>Tabelle 3: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 448 636 488">Studie</th> <th colspan="2" data-bbox="636 448 999 488">HAVEN 3</th> <th data-bbox="999 448 1205 488">SPINART</th> </tr> <tr> <th data-bbox="315 488 636 528">Studiendauer</th> <th colspan="2" data-bbox="636 488 999 528">6 Monate</th> <th data-bbox="999 488 1205 528">3 Jahre</th> </tr> <tr> <th data-bbox="315 528 636 655" rowspan="2">Endpunkt</th> <th data-bbox="636 528 819 655">Emicizumab 1,5 mg/kg 1 x wöchentlich (N = 36)</th> <th data-bbox="819 528 999 655">Emicizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (N = 35)</th> <th data-bbox="999 528 1205 655">Routineprophy- laxe mit FVIII- Präparaten (N = 42)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="636 655 819 695">n (%)</th> <th data-bbox="819 655 999 695">n (%)</th> <th data-bbox="999 655 1205 695">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 695 636 735">UE</td> <td data-bbox="636 695 819 735">34 (94,4)</td> <td data-bbox="819 695 999 735">30 (85,7)</td> <td data-bbox="999 695 1205 735">17 (42)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 735 636 807">häufigste UE, die bei mind. 5 % der Patienten auftraten</td> <td data-bbox="636 735 819 807"></td> <td data-bbox="819 735 999 807"></td> <td data-bbox="999 735 1205 807">*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 807 636 879">Reaktion an der Injekti- onsstelle</td> <td data-bbox="636 807 819 879">9 (25)</td> <td data-bbox="819 807 999 879">7 (20)</td> <td data-bbox="999 807 1205 879"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 879 636 951">Infektion der oberen Atemwege</td> <td data-bbox="636 879 819 951">4 (11)</td> <td data-bbox="819 879 999 951">4 (11)</td> <td data-bbox="999 879 1205 951"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 951 636 991">Nasopharyngitis</td> <td data-bbox="636 951 819 991">2 (6)</td> <td data-bbox="819 951 999 991">6 (17)</td> <td data-bbox="999 951 1205 991"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 991 636 1031">Arthralgie</td> <td data-bbox="636 991 819 1031">7 (19)</td> <td data-bbox="819 991 999 1031">6 (17)</td> <td data-bbox="999 991 1205 1031"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1031 636 1070">Kopfschmerzen</td> <td data-bbox="636 1031 819 1070">3 (8)</td> <td data-bbox="819 1031 999 1070">4 (11)</td> <td data-bbox="999 1031 1205 1070"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1070 636 1110">Influenza</td> <td data-bbox="636 1070 819 1110">1 (3)</td> <td data-bbox="819 1070 999 1110">3 (9)</td> <td data-bbox="999 1070 1205 1110"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1110 636 1150">SUE</td> <td data-bbox="636 1110 819 1150">1 (2,8)^a</td> <td data-bbox="819 1110 999 1150">3 (8,6)^b</td> <td data-bbox="999 1110 1205 1150">3 (7)^c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1150 636 1190">Abbruch wegen UE</td> <td data-bbox="636 1150 819 1190">0</td> <td data-bbox="819 1150 999 1190">1 (2,9)</td> <td data-bbox="999 1150 1205 1190">0</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1190 1205 1366"> KG: Körpergewicht; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl der Patienten mit mind. einem UE; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE *keine der UE trat in ≥ 5 % der Patienten auf; a: „device loosening“ (Lockerung eines künstlichen Fußgelenks); b: Nasenbluten, Oberschenkelfraktur, Putamenblutung/zerebrale Blutung; c: Appendizitis, verlagerter Zahn, Infektion in Verbindung mit einem Kniegelenksersatz, Migräne, Suizidgedanken </p>	Studie	HAVEN 3		SPINART	Studiendauer	6 Monate		3 Jahre	Endpunkt	Emicizumab 1,5 mg/kg 1 x wöchentlich (N = 36)	Emicizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (N = 35)	Routineprophy- laxe mit FVIII- Präparaten (N = 42)	n (%)	n (%)	n (%)	UE	34 (94,4)	30 (85,7)	17 (42)	häufigste UE, die bei mind. 5 % der Patienten auftraten			*	Reaktion an der Injekti- onsstelle	9 (25)	7 (20)		Infektion der oberen Atemwege	4 (11)	4 (11)		Nasopharyngitis	2 (6)	6 (17)		Arthralgie	7 (19)	6 (17)		Kopfschmerzen	3 (8)	4 (11)		Influenza	1 (3)	3 (9)		SUE	1 (2,8) ^a	3 (8,6) ^b	3 (7) ^c	Abbruch wegen UE	0	1 (2,9)	0	
Studie	HAVEN 3		SPINART																																																						
Studiendauer	6 Monate		3 Jahre																																																						
Endpunkt	Emicizumab 1,5 mg/kg 1 x wöchentlich (N = 36)	Emicizumab 3 mg/kg alle 2 Wochen (N = 35)	Routineprophy- laxe mit FVIII- Präparaten (N = 42)																																																						
	n (%)	n (%)	n (%)																																																						
UE	34 (94,4)	30 (85,7)	17 (42)																																																						
häufigste UE, die bei mind. 5 % der Patienten auftraten			*																																																						
Reaktion an der Injekti- onsstelle	9 (25)	7 (20)																																																							
Infektion der oberen Atemwege	4 (11)	4 (11)																																																							
Nasopharyngitis	2 (6)	6 (17)																																																							
Arthralgie	7 (19)	6 (17)																																																							
Kopfschmerzen	3 (8)	4 (11)																																																							
Influenza	1 (3)	3 (9)																																																							
SUE	1 (2,8) ^a	3 (8,6) ^b	3 (7) ^c																																																						
Abbruch wegen UE	0	1 (2,9)	0																																																						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ: Schaden</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer der Studien HAVEN-3 und SPINART eine Auswertung der unerwünschten Ereignisse und eine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens in der Gesamtschau nicht möglich ist.</p> <p>Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass in den Zulassungsstudien zu Emicizumab (HAVEN 1, HAVEN 2 und HAVEN 3) grundsätzlich ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gezeigt wurde (9;12). Aus den vorgelegten Studiendaten ergibt sich aus Sicht der AkdÄ kein neues Signal, das Sicherheitsbedenken erzeugt.</p> <p>In der HAVEN-3-Studie waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 25 % der Patienten zu beobachten, die Emicizumab wöchentlich erhielten. Diese Rate ist nicht unerheblich. Auch die Rate an Arthralgien, Kopfschmerzen und Infektionen des oberen Respirationstraktes waren mit 19 % der Patienten recht hoch (9). Zudem ist es unklar, wie sich die Verträglichkeit zwischen den drei möglichen Dosierungsregimen der Erhaltungsdosis von entweder 1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich, 3 mg/kg KG alle zwei Wochen oder 6 mg/kg KG alle vier Wochen unterscheidet. In der HAVEN-3-Studie war die Inzidenz bestimmter UE bzw. von schwerwiegenden UE (SUE) in beiden Emicizumab-Armen (1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich vs. 3 mg/kg KG alle zwei Wochen) z. T. numerisch deutlich unterschiedlich (Tabelle 3).</p> <p>Ob Emicizumab mit einer Dauerprophylaxe mit FVIII-Präparaten hinsichtlich seiner Verträglichkeit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A vergleichbar ist, lässt sich anhand der vorgelegten Daten nicht sicher bewerten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Klinische Aspekte</u></p> <p>Die Hauptbehandlung der Hämophilie A besteht in der Substitutions-therapie mit dem fehlenden Gerinnungsfaktor, um eine ausreichende Blutstillung zu erreichen. Diese kann als regelmäßige Prophylaxe oder als On-demand-Behandlung, d. h. die Gabe von FVIII zum Zeitpunkt der Blutung, erfolgen. Bei unzureichender Behandlung führt die Hämophilie zu spontanen, schmerzhaften Blutungen in Gelenken und Muskeln sowie zu Eisenablagerungen im Knorpel, die Entzündungen und hämophile Arthropathien zur Folge haben und Knorpeldegeneration sowie Schädigung der Knochenstruktur verursachen können.</p> <p>Emicizumab, ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der sowohl an den Gerinnungsfaktor IXa als auch an den Gerinnungsfaktor X bindet, diese dadurch aktiviert und so die FVIII-Wirkung nachahmt, ist ein interessantes neues Therapieprinzip, das theoretisch das Potenzial für eine Behandlungsverbesserung birgt, die durchaus patienten-relevant sein kann. Die einfachere Handhabung (subkutane Gabe von Emicizumab 1 x pro Woche bzw. sogar 1 x pro Monat gegenüber der bisherigen intravenösen Gabe von FVIII-Präparaten alle zwei bis drei Tage) ist aus klinischer Sicht ein nicht zu vernachlässigender Vorteil. Dieser müsste sich allerdings in belastbaren Daten zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität der Patienten widerspiegeln. Zudem ist auch zu bedenken, dass bei der Anwendung von Emicizumab die Problematik der Hemmkörperentwicklung gegen FVIII entfällt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 17; Dossier pU Modul 4A S. 206– 211	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der FVIII-Prophylaxe für Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) erfolgt durch den pU auf Basis des Vergleichs der Studien NIS und HAVEN 3. Aufgrund dieser Ergebnisse postuliert der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen mit beträchtlichen Effekten bei der Reduktion jeglicher Blutungsrate.</p> <p>Emicizumab wurde für Patienten mit schwerer Hämophilie A aufgrund der Daten der HAVEN-3-Studie zugelassen. In der Studie hatten über 98 % unter Emicizumab keine behandlungsbedürftige Blutung und 56 % bzw. 60 % gar keine Blutung. Emicizumab erscheint damit als potenzielle, <i>subkutan</i> zu verabreichende Alternative zur intravenösen Therapie mit FVIII-Präparaten. Anhand der vorgelegten Daten lässt sich allerdings kein Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Die AkdÄ stimmt daher dem IQWiG in folgenden Punkten zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Vorher-nachher-Vergleich des pU kann nicht berücksichtigt werden, da er gegenüber dem (vom pU nicht herangezogenen) adjustierten indirekten Vergleich eine klar geringere „Beweiskraft“ hat. • Der adjustierte indirekte Vergleich zeigt für Blutungen insgesamt und für Gelenkblutungen keine signifikanten Unterschiede. Ob solche bei anderen Endpunkten vorliegen (v. a. gesundheitsbezogene Lebensqualität) ist anhand der vorliegenden Daten nicht zu beurteilen. • Für die Bewertung der Verträglichkeit von Emicizumab liefert auch der adjustierte indirekte Vergleich aufgrund der unterschiedlichen 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studiendauer keine ausreichenden Daten. Eine bessere Verträglichkeit von Emicizumab ist aus den verfügbaren Daten zumindest nicht erkennbar – möglicherweise aufgrund der nicht ausreichenden Erfassung in der SPINART-Studie. Damit ist auch eine Risiko-Nutzen-Abwägung für Emicizumab nicht abschließend möglich.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist nicht nachvollziehbar, warum der pU für die Nutzenbewertung von Emicizumab in dieser Indikation, bei der im Unterschied zur Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern andere Voraussetzungen vorliegen, auf einen aussagekräftigen direkten randomisierten Vergleich verzichtet hat. Vom Aufwand her (bez. Laufzeit, Patientenzahl etc.) wäre ein solcher vom pU ohne Weiteres durchführbar und deshalb zu fordern. Eine Beobachtungsdauer von mindestens einem Jahr sollte dabei sichergestellt werden.</p> <p>Die AkdÄ geht davon aus, dass für diesen neuen Therapieansatz mit Emicizumab ein Zusatznutzen belegt werden könnte. Indirekte Hinweise sprechen für einen möglichen Zusatznutzen (weniger Blutungen, einfachere Anwendung der subkutanen Injektion). Grundsätzlich hat Emicizumab aufgrund seiner pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften das Potenzial, die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A zu verbessern. Dies muss aber in einem direkten Vergleich zwischen Emicizumab und einer Dauerprophylaxe mit FVIII-Präparaten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A gezeigt werden.</p> <p>Der Zusatznutzen von Emicizumab ist daher aus Sicht der AkdÄ im Vergleich zur ZVT nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Emicizumab für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper aufgrund der vorliegenden Daten nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM et al.: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G: The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; 388: 187-197.
3. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs - Hämophilie A, schwere: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=de&Expert=169802. Letzter Zugriff: 24. Juni 2019.
4. Paul-Ehrlich-Institut: Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG): <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>. Letzter Zugriff: 24. Juni 2019.
5. Roche Pharma AG: Fachinformation "Hemlibra® 30 mg/ml Injektionslösung, Hemlibra® 150 mg/ml Injektionslösung". Stand: März 2019.
6. European Medicines Agency (EMA): Hemlibra® - Emcizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 24. Juni 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0002, EMA/125963/2019. London, 31. Januar 2019.
7. Österreichische Hämophiliegesellschaft (ÖHG): Leitlinie Hämophiliebehandlung in Österreich: http://bluter.at/joomla/new_site/images/download/haemophilie_leitlinien.pdf (letzter Zugriff: 24. Juni 2019). Stand: Januar 2015.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 305 Therapie von Hämophilie-Patienten - Auftrag A13-07 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf (letzter Zugriff: 24. Juni 2019). Köln, Stand: 28. Mai 2015.
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-818.
10. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT 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). *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1119-1127.
11. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT et al.: Corrigendum - 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: 1119-27). *J Thromb Haemost* 2014; 12: 119-122.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Efficizumab (Hämophilie A), Nr. 642, A18-20, Version 1.0, Stand: 27.06.2018. Berlin, Stand 23. Juli 2018.