

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 27.03.2018 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 Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}
1	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	<ul style="list-style-type: none">▪ Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosisund / oder▪ Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)

a: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: Eine alleinige Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität wird für das angestrebte Therapieziel einer Routineprophylaxe nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA um die Bedarfsbehandlung. Die Bedarfsbehandlung stellt jedoch keine adäquate Vergleichstherapie für eine Routineprophylaxe dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten festgelegt.

Ergebnisse

Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Der pU legt zur Nutzenbewertung von Emicizumab die direkt vergleichende Studie HAVEN 1 vor. Diese offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie vergleicht in ihrem randomisierten Teil Emicizumab als Routineprophylaxe gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern.

Der in der Studie HAVEN 1 durchgeführte direkte Vergleich gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten adressiert nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Diese umfasst ausschließlich den Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Daher ist die vom pU vorgelegte Studie HAVEN 1 nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Emicizumab im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Indirekter Vergleich

Der pU legt für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator vor. Der Brückenkomparator besteht aus einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Der Studienpool des pU umfasst 3 Studien: Zu Emicizumab schließt er die Zulassungsstudie HAVEN 1 ein. Zur Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten schließt er die Studien PROOF und ProFEIBA ein. Dabei berechnet der pU die Effekte einmal aus dem indirekten Vergleich der Studien HAVEN 1 und PROOF, und einmal aus dem indirekten Vergleich der Studien HAVEN 1 und ProFEIBA. Die 3 vom pU eingeschlossenen Studien sind jedoch nicht ausreichend ähnlich und daher für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.

Bei der Studie HAVEN 1 handelt es sich um eine offene, multizentrische Zulassungsstudie von Emicizumab, die 2 randomisierte und 2 nicht randomisierte Arme hat. In die Studie wurden vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 Bethesda-Einheiten [BE]) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen. Die Patienten im randomisierten Teil der Studie (N = 53) waren zuvor mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten behandelt worden und wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A, n = 35) oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B, n = 18) randomisiert. Die Studie enthält neben diesen randomisierten Armen zusätzlich 2 weitere, nicht randomisierte Arme (C und D), in denen die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden.

Bei der Studie ProFEIBA handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Cross-over-Studie. In die Studie wurden episodisch mit Bypassing-Präparaten vorbehandelte Patienten (> 2 Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen. Die Patienten (N = 34) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und 6 Monate mit einer Routineprophylaxe mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA) (n = 17) oder einer Bedarfsbehandlung mit FEIBA (n = 17) behandelt. Nach dieser initialen Behandlungsphase und einer anschließenden 3-monatigen Auswaschphase wechselten die Patienten zur jeweiligen alternativen Behandlung (Cross-over) für weitere 6 Monate.

Bei der Studie PROOF handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie. In die Studie wurden episodisch mit Bypassing-Präparaten vorbehandelte Patienten (≥ 4 bis ≤ 65 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen. Die Patienten (N = 36) wurden auf die Studienarme Routineprophylaxe mit FEIBA (n = 17) oder Bedarfsbehandlung mit FEIBA (n = 19) randomisiert und 12 Monate \pm 14 Tage behandelt.

Fehlende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

Alle 3 Studien untersuchen zwar Emicizumab bzw. die zweckmäßige Vergleichstherapie. Voraussetzung für einen indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator ist jedoch die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Dies ist im vorliegenden Fall nicht gegeben:

- Bei Betrachtung der Blutungsraten im Brückenkomparator für den Endpunkt Gelenkblutungen zeigen sich zwischen der Studie HAVEN 1 einerseits und den Studien PROOF und ProFEIBA andererseits deutliche Unterschiede in den jährlichen Blutungsraten im Studienverlauf sowohl im Median (PROOF vs. HAVEN 1: 22,9 vs. 1,0) als auch im Mittelwert (PROOF bzw. ProFEIBA vs. HAVEN 1: 30,1 bzw. 21,6 vs. 8,1). Hieraus wird deutlich, dass ein erheblicher Unterschied bezüglich des Gelenkblutungsrisikos zwischen den Patienten der Emicizumab-Studie einerseits und denen der Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits besteht.
- Die fehlende Ähnlichkeit der Studien wird auch durch die Betrachtung des Endpunkts annualisierte Blutungsrate (ABR) gestützt. Geht man davon aus, dass es sich bei den in den Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhobenen Blutungen um behandelte Blutungen handelt (entspricht dem Vorgehen des pU), so zeigen sich erhebliche Unterschiede im Basisrisiko der Patienten im Brückenarm: die medianen jährlichen Blutungsraten der Studien PROOF vs. HAVEN 1 (28,7 vs. 18,8) liegen nicht in einer vergleichbaren Größenordnung.
- In Bezug auf die Patientencharakteristika fehlen bei den Studien PROOF und ProFEIBA Angaben, die weitere Aussagen über den Schweregrad der Erkrankung ermöglichen, wie beispielsweise die Zeit seit der Faktor-VIII-Hemmkörper-Diagnose, vorherige Therapie

zur Immuntoleranzinduktion (ITI), der Hemmkörper-Titer zu Baseline und die Anzahl der Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt. Für die Studie ProFEIBA fehlen zusätzlich Angaben zur Ethnie und der Anzahl der Zielgelenke vor Studieneintritt. Anhand der Basischarakteristika lässt sich daher die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen nicht nachweisen.

Ob sich die fehlende Ähnlichkeit gemessen an Gelenks- und Gesamtblutungsrisiko (ABR) durchgängig zeigt, ist abhängig davon, dass bei der Gesamtblutungsrate – entsprechend dem Vorgehen des pU – nur die behandelten Blutungen betrachtet werden. Ob dies in den Studien der Fall war ist unklar, da die Operationalisierung des Endpunkts ABR (alle vs. behandelte Blutungen) nicht eindeutig aus den Publikationen zu den Studien PROOF und ProFEIBA hervorgeht. Nimmt man demgegenüber allerdings an, dass es sich stattdessen um alle Blutungen handelt, würde dies zwar die Einschätzungen aus den Gelenkblutungen nicht stützen, jedoch würde sich dann aus dem indirekten Vergleich kein Vorteil mehr für Emicizumab ergeben. Für die Berechnung des indirekten Vergleichs wurden dabei entgegen dem Vorgehen des pU die beiden Studien PROOF und ProFEIBA über ein Metaanalyse-Modell mit festem Effekt zunächst zusammengefasst und dann die gepoolte Effektschätzung der ABR-Verhältnisse für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher eingesetzt [3].

Insgesamt zeigt sich, dass die Studien nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind bzw. sich abhängig von der Operationalisierung der Blutungsrate kein Vorteil für Emicizumab zeigt.

Weitere Untersuchungen

Vorher-nachher-Vergleiche

Der pU legt für die vorliegende Fragestellung 2 Vorher-nachher-Vergleiche vor. Diese Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 als auch an einer der Zulassungsstudien HAVEN 1 (Arm C, Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. HAVEN 2 (Patienten < 12 Jahre) teilgenommen haben.

Bei der Studie BH29768 handelt es sich um eine prospektiv geplante, nicht interventionelle, multinationale Beobachtungsstudie bei Patienten mit angeborener Hämophilie A. Die Patienten wurden in ihrem jeweiligen lokalen Versorgungsumfeld beobachtet und je nach Alter und Hemmkörperstatus verschiedenen Kohorten zugeteilt:

- Kohorte A: Patienten ≥ 12 Jahre mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 BE), N = 103
- Kohorte B: Patienten < 12 Jahre mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 BE), N = 24

Die Patienten wurden gemäß ihrem jeweiligen Behandlungsschema vor Studienbeginn entweder der Gruppe mit prophylaktischer Behandlung mit Bypassing-Präparaten (Kohorte A: n = 28; Kohorte B: n = 14) oder der Gruppe mit Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Kohorte A: n = 75; Kohorte B: n = 10) zugeordnet und führten ihre jeweilige Behandlung vor Studienbeginn während der Studie fort.

Bei der Studie HAVEN 2 handelt es sich um eine 1-armige, multizentrische Zulassungsstudie von Emicizumab für pädiatrische Patienten. In die Studie wurden mit Bypassing-Präparaten vorbehandelte Kinder (< 12 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre, < 40 kg Körpergewicht) mit angeborener Hämophilie A und hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen (N = 63).

Der pU gibt an, dass für die Vorher-nachher-Vergleiche ausschließlich Patienten berücksichtigt worden seien, die in der Studie BH29768 eine prophylaktische Behandlung mit FEIBA erhalten hätten und anschließend in den Studien HAVEN 1 (nicht randomisierter Studienarm C) bzw. HAVEN 2 mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt wurden. Hierbei handelt es sich um 18 Patienten ≥ 12 Jahre (Vergleich BH29768 / HAVEN 1) und 13 Patienten < 12 Jahre (Vergleich BH29768 / HAVEN 2).

Die vom pU vorgelegten Analysen sind jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Emicizumab abzuleiten, insbesondere, weil ein großer Teil der vom pU betrachteten Teilpopulationen der Studie BH29768 in beiden vorgelegten Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat.

Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien

Der pU legt zusätzlich einen Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien vor. Dieser Vergleich basiert auf den Ergebnissen des Interventionsarms (Arm A, Emicizumab-Prophylaxe) der Studie HAVEN 1 (n = 35) und den Ergebnissen aller Patienten, die in der Studie BH29768 (Kohorte A) eine prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten erhalten haben sollten (n = 28).

Aus den vom pU vorgelegten Analysen lässt sich neben der grundsätzlichen fehlenden Eignung eines nicht adjustierten Vergleichs einzelner Studienarme kein Zusatznutzen von Emicizumab ableiten, da

- ein großer Teil der eingeschlossenen Patienten der Studie BH29768 keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat,
- sich die eingeschlossenen Patienten aus den Studien BH29768 und HAVEN 1 in ihrer Vorbehandlung unterscheiden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Emicizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder ▪ Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c: Eine alleinige Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität wird für das angestrebte Therapieziel einer Routineprophylaxe nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.