

IQWiG-Berichte – Nr. 642

# **Emicizumab (Hämophilie A) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A18-20  
Version: 1.0  
Stand: 27.06.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

27.03.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-20

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Virginia Seiffart
- Judith Gibbert
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann
- Corinna ten Thoren

**Schlagwörter:** Emicizumab, Hämophilie A, Nutzenbewertung

**Keywords:** Emicizumab, Hemophilia A, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Direkter Vergleich .....	12
2.3.2 Indirekter Vergleich .....	13
2.3.3 Weitere Untersuchungen .....	17
2.3.3.1 Vorher-nachher Vergleiche.....	17
2.3.3.2 Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien .....	19
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>21</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>21</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>21</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>22</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	22
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	23
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	23
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	24
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	24
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.3.2 Studienpool .....	27
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	28
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	28

2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	29
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	29
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	29
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	29
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	30
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	30
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	31
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	32
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	32
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>33</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	33
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	33
3.1.3	Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	33
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>35</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	37
3.2.2	Verbrauch .....	37
3.2.3	Kosten.....	38
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile.....	39
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>41</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>41</b>

<b>4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>42</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>43</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>47</b>
<b>5 Literatur .....</b>	<b>49</b>
<b>Anhang A – Indirekter Vergleich .....</b>	<b>56</b>
A.1 – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien .....	56
A.2 – Ergebnisse.....	65
<b>Anhang B – Studiendesign der Studien HAVEN 1 und BH29768.....</b>	<b>70</b>
<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>71</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab .....	4
Tabelle 3: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab .....	10
Tabelle 5: Überblick über die vom pU vorgelegte Evidenz .....	12
Tabelle 6: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	21
Tabelle 7: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	41
Tabelle 8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	42
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	43
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA .....	56
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA .....	60
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA .....	62
Tabelle 13: Ergebnisse – RCT: Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten .....	65
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität: Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA .....	68

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten.....	13
Abbildung 2: Übersicht über die vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleiche. ....	17
Abbildung 3: Übersicht über den vom pU vorgelegten Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien (BH29768 vs. HAVEN 1).....	20
Abbildung 4: Studiendesign der Studie HAVEN 1.....	70
Abbildung 5: Studiendesign der nicht interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 .....	70

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABR	annualisierte Blutungsrate
aPCC	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
BE	Bethesda-Einheit
DHR	Deutsches Hämophileregister
FEIBA	Factor eight Inhibitor Bypass Activity (Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
rFVIIa	rekombinanter Faktor VIIa

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2018 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Emicizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 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 <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
1	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis</li><li>und / oder</li><li>▪ Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)</li></ul>

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 ( $\geq 12$  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 ( $\geq 12$  Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern ( $\geq 5$  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 ( $\geq 5$  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 ( $\geq 4$  bis  $\leq 65$  Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern ( $\geq 5$  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  $\geq 12$  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  $\geq 12$  Jahre mit Faktor-VIII-Hemmkörpern ( $\geq 5$  BE), N = 103
- Kohorte B: Patienten  $< 12$  Jahre mit Faktor-VIII-Hemmkörpern ( $\geq 5$  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 ( $\geq 5$  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  $\geq 12$  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 <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>	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"> <li>▪ Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis</li> <li>und / oder</li> <li>▪ Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
1	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis</li> <li>und / oder</li> <li>▪ Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)</li> </ul>
<p>a: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituionspflichtige 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</p>		

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA um die Bedarfsbehandlung. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Emicizumab (Stand zum 06.02.2018)
- bibliografische Recherche zu Emicizumab (letzte Suche am 06.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu Emicizumab (letzte Suche am 06.02.2018)

- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.02.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.01.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Emicizumab (letzte Suche am 12.04.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.04.2018)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine zusätzlich relevante Studie für den direkten oder indirekten Vergleich zu Emicizumab identifiziert.

Die aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung vom pU identifizierten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichende Studie wie auch den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich, die Vorher-nachher Vergleiche und den Vergleich einzelner Studienarme. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht zum Studienpool des pU. Dieser wird nachfolgend in den einzelnen Abschnitten beschrieben und die Gründe, warum die jeweiligen Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind, werden erläutert.

Tabelle 5: Überblick über die vom pU vorgelegte Evidenz

Studie	Behandlung	Vom pU angestrebter Vergleich
HAVEN 1 <sup>a, b</sup> (BH29884) [4-13]	randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A) vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) bei Patienten <math>\geq 12</math> Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ direkter Vergleich gegenüber Bedarfsbehandlung</li> <li>▪ adjustierter indirekter Vergleich</li> <li>▪ Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arm A</li> </ul> </li> </ul>
	nicht randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 weitere Studienarme zur Routineprophylaxe mit Emicizumab bei Patienten <math>\geq 12</math> Jahre (Arm C und Arm D)</li> <li>▪ Wechsel von der Bedarfsbehandlung auf eine Routineprophylaxe mit Emicizumab nach Woche 24 (Arm B<sub>EMI</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorher-nachher-Vergleich                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TP Arm C</li> </ul> </li> <li>▪ deskriptive Darstellung                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Arm C, Arm D, Arm B<sub>EMI</sub></li> </ul> </li> </ul>
PROOF [14-19]	RCT zur Routineprophylaxe mit FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit FEIBA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adjustierter indirekter Vergleich</li> </ul>
ProFEIBA [20-24]	RCT zur Routineprophylaxe mit FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit FEIBA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adjustierter indirekter Vergleich</li> </ul>
BH29768 <sup>a, b</sup> (NIS) [25-27]	prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlung mit Bypassing-Präparaten gemäß lokaler Standards <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorte A: Patienten <math>\geq 12</math> Jahre,</li> <li>▪ Kohorte B: Patienten <math>&lt; 12</math> Jahre,</li> <li>▪ Kohorte C: Patienten <math>\geq 12</math> Jahre ohne Hemmkörper<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorher-nachher-Vergleiche                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TP Kohorte A</li> <li>▫ TP Kohorte B</li> </ul> </li> <li>▪ Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Kohorte A</li> </ul> </li> </ul>
HAVEN 2 <sup>a, b</sup> (BH29992) [28-34]	1-armige Studie zur Routineprophylaxe mit Emicizumab bei Patienten $< 12$ Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorher-nachher-Vergleich                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TP der HAVEN 2</li> </ul> </li> <li>▪ deskriptive Darstellung</li> </ul>
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. c: Kohorte C ist für die Bewertung nicht relevant (Patienten ohne Hemmkörper) und wird nicht weiter betrachtet. EMI: Emicizumab; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP: Teilpopulation; vs.: versus		

### 2.3.1 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 ( $\geq 12$  Jahre) mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern. Weitere Angaben zum Studiendesign der HAVEN 1 befinden sich in Abschnitt 2.3.2 und in Anhang A.1.

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. Der pU argumentiert hierzu, dass aus seiner Sicht die Bedarfsbehandlung in der Versorgungsrealität einen vergleichbaren Stellenwert zur Routineprophylaxe habe. Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe sind jedoch eigenständige Therapieregime. Für die Routineprophylaxe (Anwendungsgebiet von Emicizumab) stellt die Bedarfsbehandlung keine angemessene Vergleichstherapie dar. Hierauf hat der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch explizit hingewiesen. Die vom pU vorgelegte Studie HAVEN 1 ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Emicizumab im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

### 2.3.2 Indirekter Vergleich

Der pU legt für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkompator vor. Der Brückenkompator 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 (siehe Abbildung 1). 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.

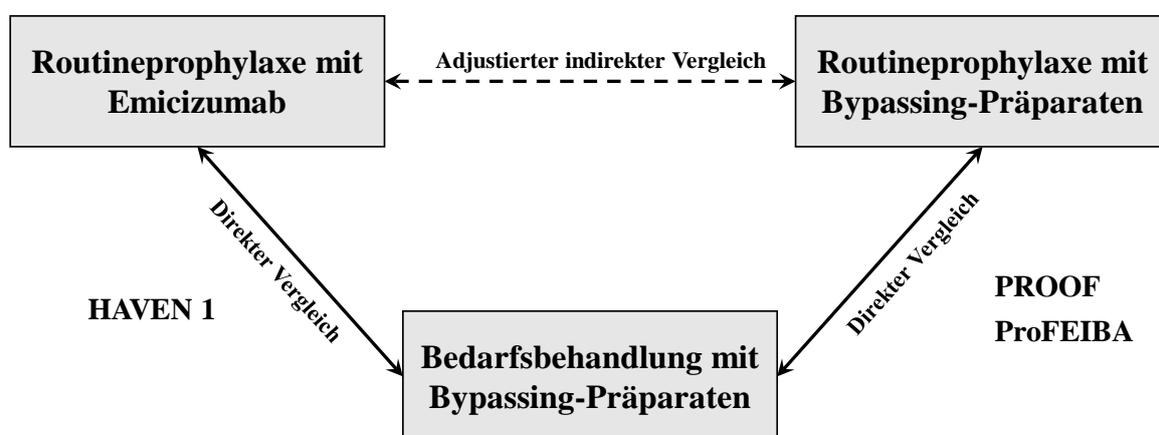


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten

Insgesamt sind die vom pU für den indirekten Vergleich vorgelegten Daten nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil die eingeschlossenen Studien nicht ähnlich genug sind und zudem die Operationalisierungen der Blutungsereignisse nicht ausreichend beschrieben bzw. offensichtlich unterschiedlich sind.

Die Studien und ihre fehlende Eignung für den indirekten Vergleich werden nachfolgend beschrieben. Weitere Informationen zu Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika

der Studien HAVEN 1, PROOF und ProFEIBA sind in Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 in Anhang A.1 dargestellt.

## HAVEN 1

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 ( $\geq 12$  Jahre) mit angeborener Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern ( $\geq 5$  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.

Der randomisierte Teil der Studie war nach 24 Wochen beendet. Anschließend hatten die Patienten aus dem Kontrollarm (Bedarfsbehandlung) die Möglichkeit auf eine Behandlung mit Emicizumab (Routineprophylaxe) zu wechseln. Der nicht randomisierte Teil der Studie ist noch laufend und hat eine geplante Studiendauer von insgesamt 108 Wochen (geplantes Studienende: 08/2018).

Primärer Endpunkt der Studie war die durch Extrapolation auf 1 Jahr bezogene (annualisierte) Blutungsrate behandelter Blutungen. Relevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Routineprophylaxe mit Emicizumab wie auch die Bedarfsbehandlung mit einer mit FEIBA angereicherten Humanplasmafraktion und rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) erfolgte jeweils innerhalb der Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [35-37]. Bis zur Information der Studienärzte im Oktober 2016 (Dear Investigator Letter) und der im Anschluss erfolgten Änderung des Studienprotokolls am 30.11.2016 war in beiden Studienarmen eine Bedarfsbehandlung mit rFVIIa oder FEIBA möglich. Danach sollte aufgrund von in der Studie HAVEN 1 aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (thrombotische Mikroangiopathien [TMA] und Thromboembolien) die Anwendung von FEIBA in Kombination mit Emicizumab nach Möglichkeit komplett vermieden werden. Außerdem sollten Bypassing-Präparate in einer möglichst geringen Dosierung eingesetzt werden (rFVIIa: maximal  $90\mu\text{g}/\text{kg}$  als Initialdosis; FEIBA: maximal  $50\mu\text{g}/\text{kg}$  als Initialdosis). Eine entsprechende Empfehlung ist auch Bestandteil der Fachinformation von Emicizumab, es sei denn, dass keine anderen Therapieoptionen/-alternativen für die Behandlung von Blutungen zur Verfügung stehen [35]. 31 % der Patienten im Emicizumab-Arm haben eine Bedarfsbehandlung mit FEIBA erhalten. Da die Fachinformation von

Emicizumab die kombinierte Anwendung mit FEIBA im Ausnahmefall ermöglicht, wird die Relevanz der Studie für die vorliegende Bewertung dadurch nicht infrage gestellt.

### **ProFEIBA**

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 ( $\geq 5$  BE) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen.

Die Patienten (N = 34) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und 6 Monate mit einer Routineprophylaxe mit 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. Die gesamte Studienlaufzeit pro Patient betrug dementsprechend 15 Monate.

Primärer Endpunkt der Studie war die Reduktion der Blutungsrate bei der Routineprophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung mit FEIBA. Relevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. In die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte sind nur die Patienten eingegangen, die beide Behandlungsphasen komplett durchlaufen haben (n = 26, Per-Protokoll-Population). Unerwünschte Ereignisse wurden für alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, ausgewertet.

Die Behandlung mit FEIBA erfolgte innerhalb des von der Fachinformation [36] empfohlenen Rahmens.

### **PROOF**

Bei der Studie PROOF handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie. In die Studie wurden episodisch mit Bypassing-Präparaten vorbehandelte Patienten ( $\geq 4$  bis  $\leq 65$  Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie hochtitrigen Faktor-VIII-Hemmkörpern ( $\geq 5$  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.

Primärer Endpunkt der Studie war die Reduktion der ABR bei der Routineprophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung mit FEIBA in einem Zeitraum von 12 Monaten  $\pm$  14 Tage. Relevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlung der Patienten mit FEIBA erfolgte sowohl während der Routineprophylaxe als auch während der Bedarfsbehandlung im Rahmen der Angaben in der Fachinformation [36].

### **Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studien HAVEN 1, PROOF und ProFEIBA nicht gegeben**

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) (siehe Tabelle 13 in Anhang A.2). 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 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 (siehe Tabelle 13 in Anhang A.2).
- 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 (siehe Tabelle 14 in Anhang A.2). 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.

### 2.3.3 Weitere Untersuchungen

#### 2.3.3.1 Vorher-nachher Vergleiche

Der pU legt des Weiteren 2 Vorher-nachher-Vergleiche (siehe Abbildung 2) zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit FEIBA vor.

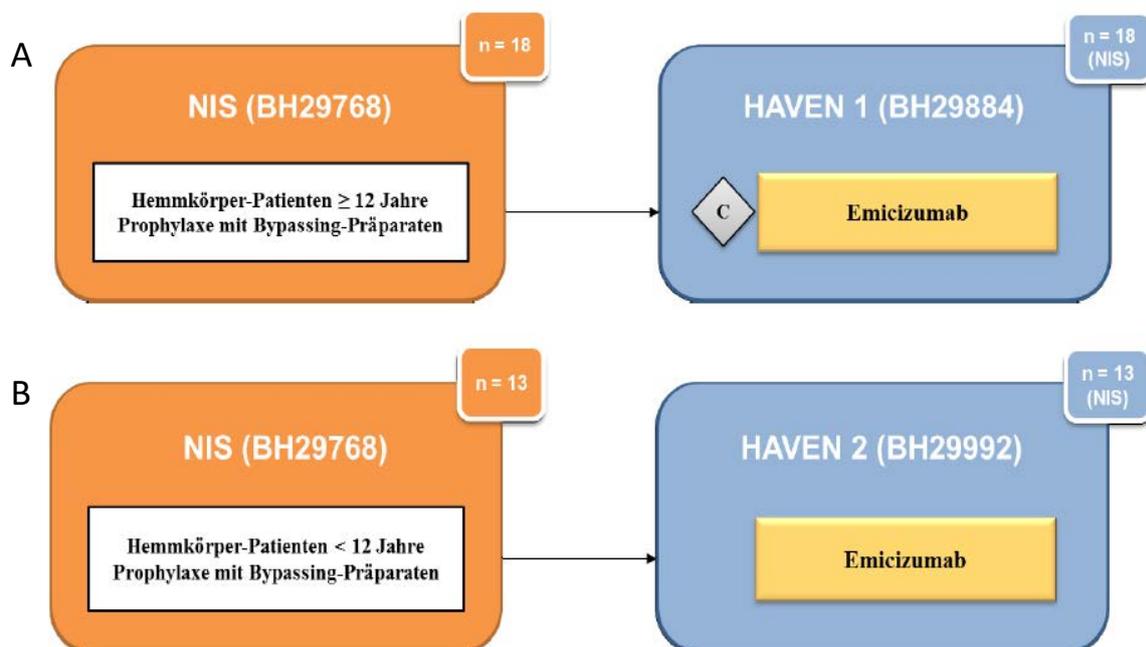


Abbildung 2: Übersicht über die vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleiche.  
A: Vorher-nachher-Vergleich BH29768 vs. HAVEN 1; B: Vorher-nachher-Vergleich BH29768 vs. HAVEN 2

Diese Vergleiche basieren auf Daten von Patienten, die sowohl an der Beobachtungsstudie BH29768 als auch an einer der Zulassungsstudien HAVEN 1 (Arm C, Patienten  $\geq 12$  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 in Europa, Asien, den USA und Südafrika durchgeführt wurde. Dabei wurden die Patienten in ihrem jeweiligen lokalen Versorgungsumfeld beobachtet. Die Patienten wurden je nach Alter

und Hemmkörperstatus verschiedenen Kohorten zugeteilt, wobei für die vorliegende Fragestellung ausschließlich Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (Kohorten A und B) relevant sind:

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

Der pU beschreibt, dass die Patienten der Kohorten A und B 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 wurden. Die Patienten führten dabei ihre jeweilige Behandlung vor Studienbeginn während der Studie fort.

Das Ende der Studie BH29768 war definiert als der Zeitpunkt, zu dem der zuletzt aufgenommene Patient mindestens 6 Monate (bei Patienten  $< 2$  Jahre mindestens 3 Monate) beobachtet wurde oder in eine der nachgeschalteten interventionellen Emicizumab-Studien HAVEN 1 oder HAVEN 2 wechselte. Dies wurde gemäß den Angaben des pU allen Patienten nach Abschluss der Studie BH29768 angeboten.

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 ( $\geq 5$  BE) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen (N = 63).

Die Studie HAVEN 1 wurde in Abschnitt 2.3.2 ausführlich beschrieben.

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  $\geq 12$  Jahre (Vergleich BH29768 / HAVEN 1) und 13 Patienten  $< 12$  Jahre (Vergleich BH29768 / HAVEN 2).

### **Vorher-nachher-Vergleiche sind nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet**

Der pU stützt die Ableitung des Zusatznutzens von Emicizumab maßgeblich auf die beiden von ihm vorgelegten Vorher-nachher-Vergleiche. Die vom pU vorgelegten Analysen sind aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Emicizumab abzuleiten:

- Der pU hat nicht gewährleistet, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorliegen. In den HAVEN-Studien wurde diese Behandlung unter kontrollierten Studienbedingungen

durchgeführt, die Behandlung in der Studie BH29768 entspricht einer unkontrollierten Beobachtung.

- Aus den Studienunterlagen zur Studie BH29768 lässt sich dementsprechend entnehmen, dass ein großer Teil der vom pU betrachteten Teilpopulationen der Studie BH29768 in beiden vorgelegten Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat:
  - Vorher-nachher-Vergleich BH29768 vs. HAVEN 1 (Patienten  $\geq$  12 Jahre)

Aus den Studienunterlagen der Studie BH29768 (Kohorte A) geht hervor, dass von den 20 Patienten, die im Rahmen der Studie BH29768 gemäß den Angaben des pU eine prophylaktische Behandlung mit FEIBA erhalten haben sollten, nur 7 (35 %) Patienten zu  $\geq$  80 % eine adäquate Dosierung und zu  $>$  80 % eine adäquate Frequenz der Behandlung erhalten haben. Dies bedeutet in Bezug auf die vom pU ausgewertete Population (18 der 20 Patienten), dass maximal 40 % eine adäquate prophylaktische Therapie mit FEIBA erhalten haben.

- Vorher-nachher-Vergleich BH29768 vs. HAVEN 2 (Patienten  $<$  12 Jahre)

Aus den Studienunterlagen der Studie BH29768 (Kohorte B) geht hervor, dass von den dort identifizierten 12 Patienten, die im Rahmen der Studie BH29768 gemäß den Angaben des pU eine prophylaktische Behandlung mit FEIBA erhalten haben sollten, nur 6 (50 %) Patienten zu  $\geq$  80 % eine adäquate Dosierung und zu  $>$  80 % eine adäquate Frequenz der Behandlung erhalten haben. Dies bedeutet in Bezug auf die vom pU ausgewertete Population (13 statt der 12 Patienten), dass maximal 46 % der in den Vorher-nachher-Vergleich eingeschlossenen Patienten ( $n = 13$ ) eine adäquate prophylaktische Therapie mit FEIBA erhalten haben.

Vor dem Hintergrund, dass der Großteil der Patienten in beiden vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat, sind die in der Studie BH29768 erreichten Blutungsraten nicht interpretierbar. Da die prophylaktische Behandlung nicht adäquat war, sind die Blutungsraten möglicherweise höher als unter einer angemessenen Behandlung. Dadurch würde der Unterschied zu den Blutungsraten unter einer Behandlung mit Emicizumab erhöht, was eher zu einer Überschätzung des Effekts von Emicizumab führen würde. Die vorgelegten Vergleiche sind daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab geeignet.

### **2.3.3.2 Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien**

Der pU legt zusätzlich einen Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien vor (Abbildung 3).

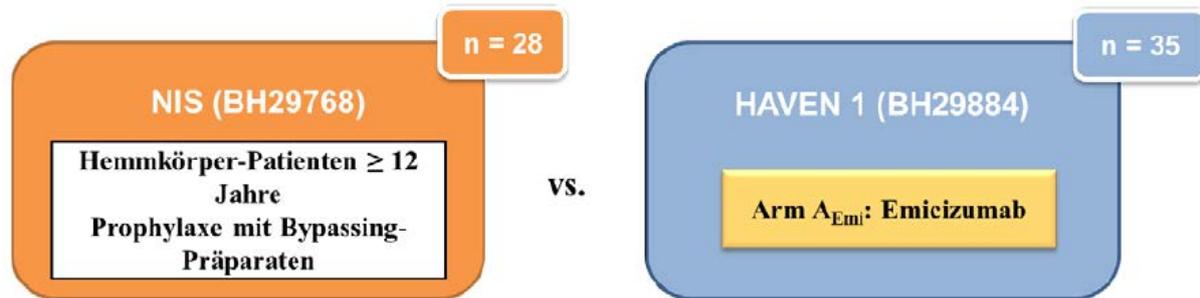


Abbildung 3: Übersicht über den vom pU vorgelegten Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien (BH29768 vs. HAVEN 1)

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). Zusätzlich beschreibt der pU deskriptiv die Ergebnisse einzelner Arme (Arm B<sub>Emi</sub>, Arm C und Arm D) der Studie HAVEN 1 sowie Ergebnisse der Studie HAVEN 2. Eine ausführliche Beschreibung der vom pU für die weiteren Untersuchungen herangezogenen Studien befindet sich in dem vorangegangenen Abschnitt 2.3.2 und weiter oben in diesem Abschnitt sowie in Anhang A.1.

### **Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet**

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

- Wie bereits weiter oben in diesem Abschnitt erläutert, hat ein großer Teil der Patienten aus der Studie BH29768 keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten. Damit ist der Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ebenfalls nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.
- Die vom pU in diesem Vergleich betrachteten Patientenpopulationen sind bezüglich ihrer Vorbehandlung nicht vergleichbar. In den Arm A der Studie HAVEN 1 wurden Patienten mit episodischer Vorbehandlung eingeschlossen, während die Patienten in der Studie BH29768 ihre jeweilige Behandlung vor Studienbeginn während der Studie BH29768 weitergeführt haben. Diese wurde vom pU als prophylaktische Behandlung eingeordnet.

Der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist damit nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet.

Die deskriptiv dargestellte Evidenz ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU hat diese ebenfalls nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab vorgelegt. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 6: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>	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"> <li>▪ Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder</li> <li>▪ Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituionspflichtige 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</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

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

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

Der G-BA hat für Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren wie dem Hemmkörper-Titer folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis  
und / oder
- eine Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion).

Der pU ändert die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie insofern als er die „und / oder“-Verknüpfung in eine „oder“-Verknüpfung ändert. Zusätzlich erweitert der pU abweichend vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie um die Bedarfsbehandlung.

Die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet der pU damit, dass sowohl die Routineprophylaxe als auch die Bedarfsbehandlung zu gleichen Teilen die aktuelle Versorgungsrealität von Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern in Deutschland darstellen würden [38]. Dabei würden relevante Leitlinien derzeit keine der beiden Therapieoptionen präferieren, die Entscheidung werde patientenindividuell und unter Abwägung der jeweiligen Vor- und Nachteile der Behandlung getroffen. Der pU ist daher der Ansicht, dass eine Überlegenheit von Emicizumab auch gegenüber der klinisch gleichermaßen relevanten Bedarfsbehandlung demonstriert werden sollte. Zusätzlich gebe es auch nicht genügend Evidenz für Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern, die zeigen würde, dass eine Prophylaxe einer Bedarfsbehandlung überlegen sei [39-42].

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Sowohl die Bedarfsbehandlung als auch die Routineprophylaxe stellen eigenständige Therapieregime dar und sind daher nicht vergleichbar. Gerade wenn die Auswahl zwischen einer Bedarfsbehandlung und einer Routineprophylaxe patientenindividuell erfolgt, Emicizumab aber nur im Rahmen einer Routineprophylaxe angewendet werden darf, kann die Bedarfsbehandlung für Patienten, für die Emicizumab infrage kommt, keine adäquate Therapieoption darstellen. Eine Bedarfsbehandlung ist keine geeignete Vergleichstherapie zum Nachweis des Zusatznutzens von Emicizumab als Routineprophylaxe. Hierauf hat der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch explizit hingewiesen (Tabelle 4). Des Weiteren ist der pU in diesem Zusammenhang selber inkonsequent, da er bei den Kosten für die Therapie zwar die Routineprophylaxe aufführt, jedoch nicht die von ihm ebenso als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtete Bedarfsbehandlung (siehe Abschnitt 3.2).

Die Veränderung der „und / oder“-Verknüpfung in eine „oder“-Verknüpfung wurde vom pU nicht begründet. Auch diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da damit Studien, in denen die kombinierte Therapie zum Einsatz käme, ausgeschlossen würden. Daher wurde diese Änderung bei der Prüfung der Vollständigkeit des Studienpools berücksichtigt (Abschnitt 2.3). Bei dieser Prüfung wurde jedoch keine zusätzlich relevante Studie identifiziert, sodass das Vorgehen des pU ohne Konsequenz bleibt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt aus den genannten Gründen auf Grundlage der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

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

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen einer Prophylaxe mit Emicizumab im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung oder einer Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat oder plasmatischen / rekombinanten Faktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern zu bestimmen. Die Bewertung solle dabei anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage von Vergleichen verschiedener Evidenzstufen gegenüber beiden im deutschen Versorgungsalltag angewendeten Behandlungsregime (Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe) erfolgen.

Der pU gibt außerdem an, dass er auf einen Vergleich gegenüber einer Prophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz verzichten würde. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Prophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis ist Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit für die Nutzenbewertung relevant. Dieses Vorgehen bleibt jedoch ohne Konsequenz, da der pU in dem Abschnitt zur Fragestellung des Dossiers (Abschnitt 4.2.1.) zwar angibt Faktor-VIII-Präparate in höherer Dosis nicht als relevant zu erachten, aber über die Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) dennoch nach solchen Präparaten sucht.

Bezüglich der Fragestellung ist das Vorgehen des pU weitgehend nachvollziehbar. Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um die Bedarfsbehandlung durch den pU wird jedoch nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

#### **Einschlusskriterien**

Der pU legt jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien, indirekten Vergleichen sowie weiteren Untersuchungen vor. Dabei

legt er zusätzlich zu seiner Fragestellung als Einschlusskriterium eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten fest. Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um die Bedarfsbehandlung (siehe Abschnitt 2.7.1) gefolgt.

### ***Bezeichnung der Vergleiche***

Der pU gibt an nach nicht randomisierten vergleichenden Studien zu suchen. Tatsächlich sucht er aber nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien, sondern nach Studien, die einen Vorher-nachher-Vergleich ermöglichen. Hierbei handelt es sich um Evidenz, die den weiteren Untersuchungen zuzuordnen ist und in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dieser Überschrift betrachtet wird.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Auf eine Kommentierung der Angaben des pU wird verzichtet, da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorgelegt hat (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

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

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

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

#### ***Bibliografische Recherche***

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

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

### ***Suche in Studienregistern***

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

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

### ***Zusammenfassung***

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

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

### **Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

### ***Studienliste des pU***

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

### ***Bibliografische Recherche***

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine bibliografische Recherche mit UND-Verknüpfungen der Suchblöcke zu Hämophilie A, Präparaten mit Bypassing-Aktivität, plasmatischen und rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten durchgeführt.

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

### ***Suche in Studienregistern***

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

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

### ***Zusammenfassung***

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Emicizumab findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der

Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlich relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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

### **Weitere Untersuchungen**

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vorher-nachher-Vergleich und einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien hat der pU separate Recherchen durchgeführt.

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienlisten des pU unvollständig sind.

#### ***Bibliografische Recherche***

##### ***Vorher-nachher-Vergleiche***

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen Vorher-nachher-Vergleich hat der pU eine bibliografische Recherche mit UND-Verknüpfungen der Suchblöcke zu Hämophilie A, Präparaten mit Bypassing-Aktivität, plasmatischen und rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten, Emicizumab und Prophylaxe durchgeführt.

##### ***Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien***

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU eine bibliografische Recherche mit UND-Verknüpfungen der Suchblöcke zu Hämophilie A, Präparaten mit Bypassing-Aktivität, plasmatischen und rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab und Prophylaxe durchgeführt.

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

#### ***Suche in Studienregistern***

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU eine Suche in Studienregistern zu Hämophilie A durchgeführt.

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

### ***Studienselektion***

Der pU hat die identifizierten Studien PROOF und ProFEIBA für einen Vergleich einzelner Arme unterschiedlicher Studien mit der Begründung, dass diese bereits für den indirekten Vergleich herangezogen worden seien, ausgeschlossen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Studien PROOF und ProFEIBA wären prinzipiell auch für einen Vergleich einzelner Arme unterschiedlicher Studien relevant. Dieses Vorgehen bleibt jedoch ohne Konsequenz, da nach inhaltlicher Prüfung für die Studien PROOF und ProFEIBA keine hinreichende Ähnlichkeit mit der Studie HAVEN 1 besteht. Damit eignen sich beide Studien weder für den adjustierten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.2) noch konsequenterweise für einen Vergleich einzelner Arme mit der Studie HAVEN 1.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit der vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU durchgeführten Vergleiche nicht geeignet waren, um einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab als Routineprophylaxe zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern legt der pU die RCT HAVEN 1 vor. Der in der Studie HAVEN 1 untersuchte Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A) gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist somit nicht zur Nutzenbewertung von Emicizumab geeignet (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.1).

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

- Indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien
  - Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vor. In diesen Vergleich schließt der pU die RCT HAVEN 1 für die Routineprophylaxe mit Emicizumab und die RCTs PROOF und ProFEIBA für die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten ein. Die Effekte berechnet der pU dabei einmal aus dem indirekten Vergleich der Studien

HAVEN 1 und PROOF, und einmal aus dem indirekten Vergleich der Studien HAVEN 1 und ProFEIBA.

- Weitere Untersuchungen
  - Der pU legt 2 Vorher-nachher-Vergleiche vor. Hierbei wurden Patienten, die in den Studien HAVEN 1 ( $\geq 12$  Jahre) bzw. HAVEN 2 ( $< 12$  Jahre) mit Emicizumab behandelt wurden und gemäß den Angaben des pU zuvor eine prophylaktische Behandlung mit FEIBA in der prospektiven Beobachtungsstudie BH29768 erhalten haben sollten, berücksichtigt.
  - Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Der Vergleich basiert auf Patienten aus der Studie HAVEN 1, die eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab erhalten haben (Arm A) und allen denjenigen Patienten aus der Beobachtungsstudie BH29768, die gemäß den Angaben des pU eine prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten erhalten haben sollten.
  - Der pU stellt zudem deskriptiv Einzelarme der Studie HAVEN 1 (Patienten  $\geq 12$  Jahre) und des gesamten Patientenkollektivs der 1-armigen Studie HAVEN 2 (Patienten  $< 12$  Jahre) dar.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten. Eine detaillierte Diskussion der vorgelegten Daten findet sich in den Abschnitten 2.3.1 bis 2.3.3.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine relevante RCT vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Angaben des pU zu Studienergebnissen werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von 3 RCTs vor. Dieser ist jedoch für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Eine ausführliche Beschreibung der vom pU vorgelegten Daten findet sich in Abschnitt 2.3.2.

Für den indirekten Vergleich zieht der pU als Brückenkomparator eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten heran. Die Ähnlichkeit des Brückenkomparators wird zusätzlich zu den Erläuterungen in Abschnitt 2.3.2 nachfolgend kommentiert.

### ***Ähnlichkeit des Brückenkomparators – Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten***

In allen 3 Studien wurde die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten untersucht, die im vorliegenden indirekten Vergleich als Brückenkomparator dient. In den 3 Studien wurden aber unterschiedliche Wirkstoffe eingesetzt. So kamen in der Studie HAVEN 1 beide in Deutschland für die Bedarfsbehandlung von Hemmkörper-Patienten zugelassenen Präparate FEIBA [36] und rFVIIa [37] zum Einsatz. In den Studien PROOF und ProFEIBA war hingegen regelhaft die Behandlung mit FEIBA vorgesehen. Für die Studie ProFEIBA ist zudem beschrieben, dass bei Versagen der FEIBA-Behandlung auch andere Wirkstoffe (rFVIIa, Faktor-VIII) eingesetzt werden konnten.

Der pU hat in seinem Dossier keine Angaben dazu gemacht, ob FEIBA und rFVIIa in Bezug auf Wirksamkeit und unerwünschten Ereignisse vergleichbar sind. Beide Präparate haben jedoch unterschiedliche Wirkungsmechanismen, mit denen sie die Gerinnung aktivieren [43]. In einer orientierenden Recherche wurden 2 Studien von Astermark et al. 2007 [44] und Young et al. 2008 [45] identifiziert, die die Wirksamkeit von FEIBA und rFVIIa bei Hämophiliepatienten mit Hemmkörpern vergleichen. Beide Studien haben zwar methodische Schwächen, letztlich geben sie jedoch keinen Anlass, von einer wesentlich unterschiedlichen Wirksamkeit der beiden Präparate auszugehen. Daher wird in der vorliegenden Bewertung zunächst von einer Eignung und Vergleichbarkeit des Brückenkomparators der 3 Studien für den indirekten Vergleich ausgegangen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Der pU legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab 2 Vorher-nachher-Vergleiche und 1 Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien vor. Weiterhin stellt er die Ergebnisse einzelner Arme der Studie HAVEN 1 und der 1-armigen Studie HAVEN 2 deskriptiv dar. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Nutzenbewertung von Emicizumab (siehe Abschnitt 2.3.3). Die Angaben des pU zu Studienergebnissen werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise sowohl auf die beiden von ihm eingeschlossenen Vorher-nachher-Vergleiche im Rahmen des Vergleichs Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA als auch auf die von ihm eingeschlossene RCT HAVEN 1 im Rahmen des Vergleichs Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Letzterer ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.1). Da auch die übrige vom pU vorgelegte Evidenz (indirekter Vergleich, Vorher-nachher-Vergleiche, Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien) nicht zur Zusatznutzenbewertung geeignet ist, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht weiter kommentiert (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.3.3).

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

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

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich hauptsächlich auf die vom pU vorgelegten Daten zu den beiden Vorher-nachher-Vergleichen im Rahmen des Vergleichs der Routineprophylaxe mit Emicizumab versus der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten und den Daten der RCT HAVEN 1 im Rahmen des Vergleichs der Routineprophylaxe mit Emicizumab versus der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Die Daten des indirekten Vergleichs und des Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien werden dabei vom pU zusätzlich für den Vergleich von Emicizumab gegenüber der Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten herangezogen. Hieraus beansprucht der pU für Emicizumab insgesamt einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die vom pU vorgelegten Vergleiche sind jedoch aus den in den Abschnitten 2.7.1 und 2.3 beschriebenen Gründen nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der Einschätzung des pU wird daher nicht gefolgt.

#### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Der pU gibt an, dass die Ableitung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten auf den von ihm vorgelegten Vorher-nachher-Vergleichen beruhen würde. Da für diesen Vergleich keine RCT vorliegen würde, habe er einen adjustierten indirekten Vergleich zur Bestätigung der Ergebnisse aus den Vorher-nachher-Vergleichen durchgeführt. Generell würden jedoch alle verfügbaren Evidenzen berücksichtigt um eine valide Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Emicizumab treffen zu können.

Die von dem pU für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Daten sind allerdings nicht für die Nutzenbewertung von Emicizumab geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Begründung für deren Vorlage wird daher nicht eingehender kommentiert.

### **Ergänzende Anmerkung**

Vor dem Hintergrund, dass in den Studien ProFEIBA und PROOF bereits 2011 bzw. 2014 gezeigt wurde, dass die Routineprophylaxe mit einer mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA) angereicherten Humanplasmafraktion einer Bedarfsbehandlung mit FEIBA bei der Vermeidung von Blutungen deutlich überlegen ist, ist nicht nachvollziehbar, dass der pU eine RCT vorlegt, die die Routineprophylaxe mit Emicizumab nur gegenüber einer Bedarfsbehandlung und nicht gegenüber einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten vergleicht. Letztere wäre angemessen und umsetzbar gewesen.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage der beiden Vorher-nachher-Vergleiche damit, dass es keine RCT für den Vergleich von Emicizumab gegenüber einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten bzw. gegenüber Faktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis geben würde. Daher habe er die prospektiv geplanten Vorher-nachher-Vergleiche vorgelegt.

Die Vorlage des Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien begründet der pU damit, dass er die Ergebnisse aus den Vorher-nachher-Vergleichen bestätigen wolle. Die zusätzlich vorgelegte deskriptive Darstellung entsprechender Einzelarme der Studie HAVEN 1 (Patienten  $\geq 12$  Jahre) und des gesamten Patientenkollektivs der 1-armigen Studie HAVEN 2 (Patienten  $< 12$  Jahre) begründet der pU damit, dass er die gesamte, aktuell verfügbare Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Emicizumab abbilden wolle.

Die Einschätzung des pU, dass für die vorliegende Fragestellung keine direkt vergleichende Studie vorliegt, wird durch die für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführte Studienregisterrecherche bestätigt. Die von dem pU für die Vorher-nachher-Vergleiche und den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien herangezogenen Daten sowie die

deskriptiv dargestellten Daten sind nicht für die Nutzenbewertung von Emicizumab geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Begründung für deren Vorlage wird daher nicht eingehender kommentiert.

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

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

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

### **3 Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Hämophilie A nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß der Fachinformation wird Emicizumab angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern [35]. Der pU charakterisiert die Zielpopulation als Kinder und Erwachsene mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern, berücksichtigt dabei aber nicht ausschließlich die Patienten mit Routineprophylaxe.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf an einer effektiven und prophylaktischen Therapie für Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern anhand der schwereren Folgeschäden und schlechteren Blutungskontrolle, die mit der Erkrankung im Vergleich zur Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper assoziiert sind.

##### **3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU leitet die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mithilfe der Angaben des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) [46] her. Dabei berechnet er einen Wert, den er als am plausibelsten erachtet und bildet zusätzlich eine Unter- und Obergrenze, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen.

In einem 1. Schritt weist der pU die Fallzahlen der Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern im DHR für die Jahre 2010 bis 2014 aus [46]. Diese liegen zwischen 109 und 130 Patienten. Für die Jahre 2015 und 2016 verweist er darauf, dass die Angaben laut DHR derzeit noch nicht vollständig sind. Anschließend bildet er den Median der Jahre 2010 bis 2014 (117 Patienten). Der pU erläutert, dass nach den Angaben des DHR 92 % der Einrichtungen Patienten mit Hämophilie A im Jahr 2010 an das DHR gemeldet haben. Eine Korrektur der medianen Fallzahl nimmt er dennoch nicht vor. Er begründet sein Vorgehen damit, dass Patienten mit schwerer Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern nahezu vollständig registriert werden und verweist auf eine im Jahr 2013 publizierte Auswertung des DHR von Hesse et al. [47].

Um einen möglichen Trend in der Entwicklung der Patientenzahlen in der Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern abschätzen zu können, errechnet der pU zudem die Prävalenzraten der Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern für die Jahre 2010 bis 2014, indem er die absoluten Fallzahlen zu den Angaben zur Anzahl der männlichen Bevölkerung

in Deutschland der Jahre 2010 bis 2014 [48] ins Verhältnis setzt. Es ergeben sich nach Angaben des pU Prävalenzraten zwischen 0,27 und 0,33 Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern je 100 000 Männer.

Der pU geht davon aus, dass die Fortschreibung des Medians der Fallzahlen der Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern des DHR für die Jahre 2010 bis 2014 den plausibelsten Wert für das Jahr 2018 darstellt. Er setzt daher 117 Patienten in der Zielpopulation an. Eine Extrapolation der Daten nimmt er nicht vor, da sich seiner Ansicht nach kein klarer Trend über die betrachteten 5 Jahre erkennen lässt. Der pU diskutiert ausführlich die Unsicherheit, die sich durch dieses methodische Vorgehen ergibt. So geht er unter anderem von einer Unterschätzung aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung bis zum Jahr 2018 aus.

Zur Berücksichtigung der Unsicherheit berechnet der pU deshalb zusätzlich eine Unter- und Obergrenze der Zielpopulation. Für die Untergrenze setzt der pU die Fortschreibung des Minimums der Fallzahlen des DHR für die Jahre 2010 bis 2014 an (109 Patienten). Für die Obergrenze prognostiziert er eine Anzahl von 145 Patienten in der Zielpopulation. Diese basiert auf der vom pU mittels einfacher linearer Regression prognostizierten Prävalenzraten für das Jahr 2018. Grundlage bilden die Daten des DHR aus den Jahren 2010 bis 2014. Diese prognostizierte Prävalenzrate multipliziert er dann im nächsten Schritt mit den Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Anzahl der männlichen Bevölkerung im Jahr 2018 (13. Bevölkerungsvorausberechnung in aktualisierter Fassung auf Basis des Jahres 2015, Variante G1-L1-W2015 [49]).

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils aus dem Jahr 2016 von 86,3 % [49,50] ergeben sich laut pU 101 (94 bis 125) Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Bestimmung der Zielpopulation von Emicizumab sind rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. Einige Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Der pU argumentiert, dass er trotz unvollständiger Meldungen des DHR keine Korrektur seiner Angaben vornimmt und begründet dieses Vorgehen mit den Angaben in der Publikation von Hesse 2013 [47]. Die Autorinnen und Autoren gehen darin davon aus, dass die meisten Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland im DHR gemeldet sind [47]. In der aktuellen Auswertung des DHR [46] wird für die Jahre 2015 und 2016 jedoch zusätzlich die Verteilung der Schweregrade der Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern ausgewiesen. Diese zeigt, dass im Jahr 2015 und 2016 zwischen 8 % und 9 % der Patienten mit Faktor-VIII-Hemmkörpern eine leichte oder mittelschwere Hämophilie A aufweisen. Die Annahme des pU ist daher mit Unsicherheit behaftet, da unklar bleibt, wie hoch der Anteil der Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern sowie mit Routineprophylaxe unter den bisher nicht an das DHR gemeldeten Patienten ist.

Für die Angaben des pU zur Untergrenze und zu dem von ihm als am plausibelsten erachteten Wert geht er von einer Fortschreibung des Minimums beziehungsweise Medians der Fallzahlen für die Jahre 2010 bis 2014 aus. Er vernachlässigt so die Bevölkerungsentwicklung bis zum Jahr 2018.

Für die Herleitung der GKV-Zielpopulation nimmt der pU keine Einschränkung auf Patienten mit Routineprophylaxe vor. Er geht damit implizit davon aus, dass sowohl die Patientengruppe mit Routineprophylaxe als auch die Patientengruppe mit Bedarfsbehandlung für eine Behandlung mit Emicizumab infrage kommt, da bei den Angaben des DHR nicht zwischen Patienten mit Routineprophylaxe und denen mit Bedarfsbehandlung unterschieden wird [46].

Insgesamt sind die Angaben des pU unsicher, da letztlich unklar ist, inwiefern die Patientengruppe mit einer aktuellen Bedarfsbehandlung für eine Behandlung mit Emicizumab als Routineprophylaxe infrage kommt. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation kann daher auch geringer sein, als vom pU ausgewiesen.

Da sich die Dosierung einiger zweckmäßiger Vergleichstherapien in Abhängigkeit des Alters gemäß Fachinformation [51-53] unterscheiden kann, ist eine Aufteilung der Patienten in Altersgruppen erforderlich. Diese wurde vom pU nicht vorgenommen. Eine eigene Berechnung für 4 verschiedene Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) erfolgte nicht, da verlässliche Angaben zum Anteil der Patienten mit Routineprophylaxe in den Angaben des DHR fehlen [46].

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der Hämophilie A in den nächsten Jahren konstant bleibt. Bei der Extrapolation der Patienten mit Hämophilie und Faktor-VIII-Hemmkörpern schreibt der pU daher zum einen den Median beziehungsweise die minimale Fallzahl der Jahre 2010 bis 2014 für den plausibelsten Wert beziehungsweise die Untergrenze bis in das Jahr 2023 fort. Zum anderen berücksichtigt er für die Obergrenze gemäß der von ihm durchgeführten linearen Regression einen geringfügigen Anstieg der Prävalenzrate sowie die Bevölkerungsentwicklung der 13. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1W2015) für die Jahre 2019 bis 2023 [49] und gibt leicht steigende Patientenzahlen an.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

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

Der G-BA hat für die Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen oder zur Reduktion der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren wie dem Hemmkörper-Titer folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate in höherer Dosis  
und / oder
- Präparate mit einer mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherten Humanplasmafraktion

Der pU stellt in Übereinstimmung hierzu die Kosten für folgendes Präparat mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität dar: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC, FEIBA NF [36]) sowie die Kosten für folgende rekombinante Faktor-VIII-Präparate: Rurioctocog alfa pegol [54], Lonoctocog alfa [55], Octocog alfa (an den Beispielen Kovaltry [53], Helixate [56], Kogenate [57], Recombinate Antihämophilie Faktor [58], Advate [59] und Iblis [52]), Efmoroctocog alfa [60], Moroctocog alfa [61], Turoctocog alfa [51] und Simoctocog alfa (Nuwiq [62], Vihuma [63]), als auch die Kosten für humanplasmatische Faktor-VIII-Präparate (am Beispiel Fanhdi [64]).

Für Octocog alfa und Simoctocog alfa weist der pU die Kosten mehrerer Präparate aus. In der nachfolgenden Bewertung werden ausschließlich die Kosten des jeweils wirtschaftlichsten Präparats berücksichtigt.

Die Kosten einer Kombination der Wirkstoffklassen rekombinante beziehungsweise aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität führt der pU nicht gesondert auf.

Für eine Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten gibt der pU an, jeweils den höchsten Wert der Dosisempfehlungen sowie die höchste Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr für seine Kostenberechnung anzusetzen. Er begründet dies damit, dass für eine Behandlung in höherer Dosis keine expliziten Dosisempfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen vorgegeben sind.

Gemäß den Fachinformationen von Emicizumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgt die jeweilige Dosierung nach dem Körpergewicht der Patienten. Der pU weist die Kosten dabei nicht für verschiedene Altersgruppen aus, sondern ermittelt ein durchschnittliches Gewicht von 61,5 kg für Kinder und Erwachsene.

Da sich die Dosierung einiger zweckmäßiger Vergleichstherapien in Abhängigkeit des Alters gemäß Fachinformation [51-53] unterscheiden kann, ist auch für die Kostenberechnung eine Aufteilung der Patienten in Altersgruppen erforderlich. Eine eigene Berechnung der Kosten

für die 4 verschiedenen Altersgruppen (Patienten im Alter von unter 6 Jahren, 6 bis unter 12 Jahren, 12 bis unter 18 Jahren und Erwachsene) auf Grundlage der durchschnittlichen Körpermaße für die jeweiligen Altersklassen gemäß Mikrozensus [65] sowie unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosisempfehlungen befindet sich in Abschnitt 4.4.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Emicizumab, aPCC, Rurioctocog alfa pegol, Lonoctocog alfa, Octocog alfa, Efmoroctocog alfa, Moroctocog alfa, Turoctocog alfa, Simoctocog alfa und dem ausgewählten humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparat zur Prophylaxe von Blutungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [35,36,51-64].

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

### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU ermittelt den Verbrauch der prophylaktischen Therapien gemäß der Fachinformationen von Emicizumab [35] sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [36,51-64]. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten. Der pU gewinnt zunächst Angaben aus dem Mikrozensus 2013 des Statistischen Bundesamtes zum durchschnittlichen Gewicht männlicher Erwachsener sowie zum Durchschnittsgewicht der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, wobei er den Mittelwert der jüngsten und der ältesten Altersgruppe der unter 18-Jährigen heranzieht [66]. Angaben zum Anteil der Erwachsenen beziehungsweise der Kinder und Jugendlichen an den Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern im Jahr 2015 gewinnt der pU anschließend aus den Angaben des DHR [46]. Somit errechnet er ein Gesamtdurchschnittsgewicht von 61,5 kg ( $40,7 \text{ kg} \times 47,7 \% + 84,3 \text{ kg} \times 51,3 \%$ ). Unter Verwendung der 4 verschiedenen Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) ergibt sich für die jeweilige Patientengruppe ein teilweise niedrigerer beziehungsweise höherer Verbrauch.

In der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate in höherer Dosis angegeben. Der pU setzt jeweils den höchsten Wert der Dosisempfehlungen sowie die höchste Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr für seine Kostenberechnung an. Alternativ könnte der Verbrauch auf Basis einer Spanne bestehend aus der minimalen und maximalen Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation verwendet werden. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die berechneten Jahrestherapiekosten im oberen Bereich der daraus resultierenden Spanne liegen. Dieses Vorgehen wird der Neuberechnung zugrunde gelegt.

Durch die Berechnung auf Grundlage des Gesamtdurchschnittsgewichts vernachlässigt der pU, dass Rurioctocog alfa pegol gemäß Fachinformation erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen ist [54]. Die Angaben zum Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol sind daher unter der Annahme eines Gesamtdurchschnittsgewichts unterschätzt. Für aPCC setzt der pU die Obergrenze des Verbrauchs zu hoch an. Für Efmoroctocog alfa ist in Abhängigkeit des Ansprechens auch ein höherer Verbrauch möglich als vom pU ausgewiesen [60].

Unter der Annahme des vom pU angesetzten Durchschnittsgewichts sowie der maximalen Dosisempfehlung berechnet er den Verbrauch pro Infusion und Patient (angegeben in mg beziehungsweise als Internationale Einheit [IE]) für Emicizumab und die übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien korrekt einschließlich Verwurf.

### **3.2.3 Kosten**

Emicizumab ist mit Stand vom 01.04.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Der pU gibt an, dass die Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie dem Stand vom 01.02.2018 in der Lauer-Taxe entsprechen. Rurioctocog alfa pegol ist erstmalig mit Stand vom 15.02.2018 in der Lauer-Taxe abrufbar.

Der pU liefert für Octocog alfa und Simoctocog alfa die Kosten des jeweils wirtschaftlichsten Präparats sowie die Kosten weiterer Präparate. Für die humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate sind in Abhängigkeit des zugrunde liegenden Gewichts teilweise wirtschaftlichere Präparate aufgrund weiter auseinanderliegender Behandlungsintervalle verfügbar. Die Angaben des pU sind dennoch in der Größenordnung plausibel.

Die Kosten von Emicizumab und der übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel.

Da Faktor-VIII-Präparate überwiegend nicht über öffentliche Apotheken, sondern direkt von Krankenhäusern und Hämophiliezentren vertrieben werden, listet die Lauer-Taxe nicht alle für die Kostenbestimmung relevanten Informationen. Zudem unterliegen Faktor-VIII-Präparate nicht dem Geltungsbereich der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Deshalb hat der pU, entsprechend dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zu Efmoroctocog alfa [67], die Kosten pro Packung auf Basis des Direktvertriebs (Herstellerabgabepreis zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %) ermittelt. Die vom pU angegebenen Kosten zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich anhand dieses Vorgehens und den Informationen der Lauer-Taxe nachvollziehen.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Gemäß den jeweiligen Fachinformationen von Emicizumab [35] sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie [36,51-64] sind Bestimmungen des Faktor-VIII-Spiegels und der Hemmkörper erforderlich. Der pU berücksichtigt für Emicizumab sowie die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Kosten für zusätzlich notwendige

GKV-Leistungen, da für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen den verschiedenen Arzneimitteln besteht. Dieses Vorgehen ist plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Emicizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 520 020,65 € pro Patient. Diese entsprechen den Arzneimittelkosten und sind basierend auf der gewählten Verbrauchsberechnung nachvollziehbar.

Die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen ebenfalls den Arzneimittelkosten und befinden sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Die Angaben des pU zu der Obergrenze des Präparats mit Bypassing-Aktivität aPCC sind überschätzt, da der pU den Verbrauch bei Berechnung der Obergrenze zu hoch ansetzt. Für Rurioctocog alfa pegol sind die Jahrestherapiekosten unter der Annahme eines Gesamtdurchschnittsgewichts unterschätzt, da der Wirkstoff gemäß Fachinformation erst ab 12 Jahren zugelassen ist [54]. Für Efmoroctocog alfa ist in Abhängigkeit des Ansprechens auch ein höherer Verbrauch möglich [60]. Für die humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate ist aufgrund weiter auseinanderliegender Behandlungsintervalle ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar.

Unter den Annahmen des vom pU angesetzten Durchschnittsgewichts sowie der maximalen Dosisempfehlung sind die Jahrestherapiekosten der übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien nachvollziehbar.

Alternativ könnte der Verbrauch auf Basis einer Spanne bestehend aus der minimalen und maximalen Dosisempfehlung gemäß Fachinformation verwendet werden. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die berechneten Jahrestherapiekosten im oberen Bereich der daraus resultierenden Spanne liegen. Zusätzlich ergeben sich für eine Aufteilung der Zielpopulation in 4 Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) teilweise niedrigere beziehungsweise höhere Jahrestherapiekosten in den jeweiligen Altersgruppen. Eine eigene Berechnung der Kosten für die 4 Altersgruppen auf Grundlage der durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung gemäß Mikrozensus [65] sowie unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosisempfehlungen befindet sich in Abschnitt 4.4.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass eine Einschränkung der Zielpopulation nicht zu erwarten ist. Er weist jedoch darauf hin, dass eine zuverlässige Prognose der zukünftigen Versorgungssituation nicht möglich ist.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Insgesamt sind die Angaben des pU für die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher, da unklar ist, inwiefern die Patientengruppe mit einer aktuellen Bedarfsbehandlung

für eine Behandlung mit Emicizumab als Routineprophylaxe infrage kommt. Die Anzahl der Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern kann daher auch geringer sein, als vom pU ausgewiesen. Unsicherheit ergibt sich zudem bei dem Vorgehen des pU aus der unberücksichtigten Korrektur der Angaben des DHR aufgrund unvollständiger Meldungen.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind für Emicizumab basierend auf der gewählten Verbrauchsberechnung nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zur Obergrenze des Präparats mit Bypassing-Aktivität aPCC sind aufgrund eines zu hoch angesetzten Verbrauchs überschätzt. Für Rurioctocog alfa pegol sind die Jahrestherapiekosten unter der Annahme eines Gesamtdurchschnittsgewichts unterschätzt, da der Wirkstoff gemäß Fachinformation erst ab 12 Jahren zugelassen ist [54]. Für Efmoroctocog alfa ist in Abhängigkeit des Ansprechens auch ein höherer Verbrauch möglich [60]. Die Jahrestherapiekosten des humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparats sind überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist.

Unter der Annahme des vom pU angesetzten Durchschnittsgewichts sowie der maximalen Dosisempfehlung liegen die übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien in einer plausiblen Größenordnung.

Alternativ könnte der Verbrauch auf Basis einer Spanne bestehend aus der minimalen und maximalen Dosierempfehlung gemäß Fachinformation verwendet werden. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die berechneten Jahrestherapiekosten im oberen Bereich der daraus resultierenden Spanne liegen. Zudem ergeben sich für eine Aufteilung der Zielpopulation in 4 Altersgruppen (unter 6 Jahre, 6 bis unter 12 Jahre, 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) teilweise niedrigere beziehungsweise höhere Jahrestherapiekosten in den jeweiligen Patientengruppen. Eine eigene Berechnung der Kosten für die 4 Altersgruppen unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosisempfehlungen befindet sich in Abschnitt 4.4.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Emicizumab wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern. Emicizumab kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>	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"> <li>▪ Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder</li> <li>▪ Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Emicizumab	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	101 (94–125)	Die Angaben des pU sind unsicher, da letztlich unklar ist, inwiefern die Patientengruppe mit einer aktuellen Bedarfsbehandlung für eine Behandlung mit Emicizumab als Routineprophylaxe infrage kommt. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation kann daher auch geringer sein, als vom pU ausgewiesen.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Emicizumab	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Hemmkörpern		Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind unter der Annahme des vom pU zugrunde gelegten Durchschnittsgewichts nachvollziehbar.
	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	520 020,65	
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	150 640,36	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	298 392,64	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	520 020,80	
	Erwachsene <sup>b</sup>	670 661,16	
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Präparate mit einer mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherten Humanplasmafraktion (aPCC)	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	877 149,00–7 622 842,50	Die Angaben des pU zur Obergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patient sind unter den Annahmen eines Durchschnittsgewichts sowie einer maximalen Dosisempfehlung überschätzt, da der pU den maximalen Verbrauch zu hoch ansetzt. Die Untergrenze ist unter diesen Annahmen plausibel. Für eine Aufteilung der Zielpopulation in Altersgruppen ergeben sich teilweise niedrigere beziehungsweise höhere Jahrestherapiekosten pro Patient.
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	250 614,00–2 052 303,75	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	501 228,00–4 104 607,50	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	877 149,00–7 329 656,25	
	Erwachsene <sup>b</sup>	1 127 763,00–9 968 332,50	

(Fortsetzung)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Rurioctocog alfa pegol	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	506.797,20	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Rurioctocog alfa pegol sind unter den Annahmen eines Gesamtdurchschnittsgewichts sowie einer maximalen Dosisempfehlung unterschätzt, da der Wirkstoff gemäß Fachinformation erst ab 12 Jahren zugelassen ist [54].  Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Lonoctocog alfa, Octocog alfa und Moroctocog alfa liegen unter den Annahmen des vom pU angesetzten Durchschnittsgewichts sowie der maximalen Dosisempfehlung in einer plausiblen Größenordnung.  Alternativ könnte der Verbrauch auf Basis einer Spanne bestehend aus der minimalen und maximalen Dosierempfehlung gemäß Fachinformation verwendet werden. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die berechneten Jahrestherapiekosten im oberen Bereich der daraus resultierenden Spanne liegen. Zudem ergeben sich für eine Aufteilung der Zielpopulation in Altersgruppen teilweise niedrigere beziehungsweise höhere Jahrestherapiekosten in den jeweiligen Patientengruppen.
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	361 998,00–506 797,20	
	Erwachsene <sup>b</sup>	506 797,20–651 596,40	
Lonoctocog alfa	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	559.890,24	
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	57 424,64–129 205,44	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	114 849,28–301 479,36	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	143 561,60–559 890,24	
Octocog alfa <sup>c</sup>	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	491.946,00	
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	65 592,80–173 127,15	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	98 389,20–403 963,35	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	163 982,00–491 946,00	
Moroctocog alfa	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	525.206,50	
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	70 412,30–158 427,68	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	105 618,45–316 855,35	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	176 030,75–528 092,25	
	Erwachsene <sup>b</sup>	246 443,05–739 329,15	

(Fortsetzung)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Efmoroctocog alfa	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	440.825,99	Die Angaben des pU zur Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Efmoroctocog alfa sind unter den Annahmen eines Durchschnittsgewichts sowie einer maximalen Dosisempfehlung unterschätzt, da in Abhängigkeit des Ansprechens auch ein höherer Verbrauch möglich ist [60]. Die Untergrenze ist unter diesen Annahmen plausibel.
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	40 915,77–136 759,56	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	81 831,54–307 709,01	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	143 205,20–581 228,13	
	Erwachsene <sup>b</sup>	184 120,97–752 177,58	
Turoctocog alfa	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	500.764,68	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Turoctocog alfa und Simoctocog alfa liegen unter den Annahmen des vom pU angesetzten Durchschnittsgewichts sowie der maximalen Dosisempfehlung in einer plausiblen Größenordnung.
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	77 040,60–180 749,10	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	154 081,20–361 498,20	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	192 601,50–587 434,58	
	Erwachsene <sup>b</sup>	269 642,10–768 183,68	
Simoctocog alfa <sup>c</sup>	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	473 769,66	Alternativ könnte der Verbrauch auf Basis einer Spanne bestehend aus der minimalen und maximalen Dosierempfehlung gemäß Fachinformation verwendet werden. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die berechneten Jahrestherapiekosten im oberen Bereich der daraus resultierenden Spanne liegen. Zudem ergeben sich für eine Aufteilung der Zielpopulation in Altersgruppen teilweise niedrigere beziehungsweise höhere Jahrestherapiekosten in den jeweiligen Patientengruppen.
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	63 516,25–142 911,56	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	95 274,38–285 823,13	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	158 790,63–476 371,88	
	Erwachsene <sup>b</sup>	222 306,88–666 920,63	

(Fortsetzung)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-VIII	alle Altersgruppen <sup>a</sup>	449.403,50	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparaten sind unter den Annahmen eines Durchschnittsgewichts sowie einer maximalen Dosisempfehlung in der Größenordnung plausibel.  Unter Berücksichtigung einer Spanne bestehend aus dem minimalen und maximalen Verbrauch gemäß Fachinformation ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten im oberen Bereich der daraus resultierenden Spanne liegen. Zudem ergeben sich für eine Aufteilung der Zielpopulation in Altersgruppen teilweise niedrigere beziehungsweise höhere Jahrestherapiekosten in den jeweiligen Patientengruppen.
	Alter unter 6 Jahre <sup>b</sup>	60 249,70–135 561,83	
	Alter 6 bis unter 12 Jahre <sup>b</sup>	90 374,55–271 123,65	
	Alter 12 bis unter 18 Jahre <sup>b</sup>	150 624,25–451 872,75	
	Erwachsene <sup>b</sup>	210 873,95–632 621,85	
<p>a: Angaben des pU für ein Gesamtdurchschnittsgewicht von 61,5 kg. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.                      b: Eigene Berechnung basierend auf den Angaben der durchschnittlichen Körpermaße der Bevölkerung gemäß Mikrozensus [65]. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.                      c: Für Octocog alfa und Simocog alfa weist der pU die Kosten mehrerer Präparate aus. Es wird ausschließlich das wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.                      aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

##### *„Dosierung und Art der Anwendung*

*Die Behandlung sollte von einem Arzt, der in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. Nach angemessener Unterweisung in die subkutane Injektionstechnik kann ein Patient Hemlibra auch selbst injizieren oder eine Betreuungsperson des Patienten kann die Injektion durchführen, wenn der Arzt dies für angemessen hält.*

##### *Dosierung*

*Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten (einschließlich Routineprophylaxe), wie z.B. aPCC (FEIBA NF) und rFVIIa, sollte am Tag vor Beginn der Therapie mit Hemlibra abgesetzt werden. Die empfohlene, als subkutane Injektion applizierte Dosis beträgt 3 mg/kg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von 1,5 mg/kg einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis). Hemlibra wird als Langzeit-Prophylaxe angewendet. Dosisanpassungen von Hemlibra werden nicht empfohlen. Eine versäumte geplante Injektion mit Hemlibra ist sobald wie möglich, bis einen Tag vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis nachzuholen.*

##### *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

*Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC (FEIBA NF) einnehmen, sollten sie auf die Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) hin überwacht werden. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit hohem Risiko für eine TMA behandelt werden. Wenn Patienten unter Prophylaxe mit Hemlibra zusätzlich aPCC (FEIBA NF) erhalten, sollten sie auf die Entwicklung einer Thromboembolie (TE) hin überwacht werden. Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten sollte am Tag vor dem Beginn der Therapie mit Hemlibra beendet werden. In der Fachinformation sind spezifische Informationen zum Umgang mit TMA und TE, zur Anwendung von Bypassing-Präparaten und zum Einfluss von Emicizumab auf Gerinnungstests enthalten.*

##### *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*

*Die klinische Erfahrung weist auf eine Wechselwirkung zwischen Emicizumab und aPCC (FEIBA NF) hin. Auf Grundlage von präklinischen Versuchen besteht die Möglichkeit einer Hyperkoagulabilität unter rFVIIa oder FVIII in Kombination mit Emicizumab. Emicizumab erhöht das Gerinnungspotential, daher kann die zum Erreichen der Hämostase benötigte Gerinnungsfaktor-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. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel, sobald es von der Durchstechflasche in die Spritze überführt wurde, unverzüglich angewendet werden.*

#### *Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung*

- *Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal*
- *Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen (Patientenpass und Trainingsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen)*
- *Schulungsmaterial für Laborpersonal“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
4. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A Patients with inhibitors: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 04.11.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002866-21/results>.
5. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A participants with inhibitors (HAVEN 1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02622321>.
6. Chugai Pharmaceutical. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 12.09.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041>.
7. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002866-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21).
8. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A participants with inhibitors (HAVEN 1): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02622321>.

9. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors: study BH29884; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
10. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors: study BH29884; protocol [unveröffentlicht]. 2016.
11. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors: study BH29884; statistical analysis plan amendment [unveröffentlicht]. 2016.
12. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors: study BH29884; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
13. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 809-818.
14. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong Y et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study. *Haemophilia* 2014; 20(5): 644-650.
15. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(1): 65-72.
16. Baxalta now part of Shire. Efficacy and safety study of prophylactic versus on-demand treatment with feiba NF in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.11.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00851721>.
17. Baxalta. FEIBA NF: a prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor; clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 05.06.2016 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003855-65/results>.
18. Baxalta now part of Shire. Efficacy and safety study of prophylactic versus on-demand treatment with feiba NF in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.11.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00851721>.

19. Baxter Innovations. FEIBA NF: a prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-003855-65](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65).
20. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1684-1692.
21. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia* 2013; 19(5): 736-743.
22. Tulane University School of Medicine. Efficacy study of activated prothrombin complex for prevention of bleeds in hemophilia A with inhibitors (ProFEIBA): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.02.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00221195>.
23. Tulane University School of Medicine. Efficacy study of activated prothrombin complex for prevention of bleeds in hemophilia A with inhibitors (ProFEIBA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.02.2017 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00221195>.
24. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S. A prospective, randomized, cross-over study of an activated prothrombin complex concentrate for secondary prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors (PRO-FEIBA): protocol. 2003.
25. Hoffmann-La Roche. A prospective study to collect high-quality documentation of bleeds, health-related quality of life (HRQoL), and safety outcomes in patients with hemophilia A treated with standard-of-care treatment: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2017 [Zugriff: 02.06.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942>.
26. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, non-interventional study evaluating bleeding incidence, health-related quality of life, and safety in patients with hemophilia A under standard-of-care treatment: study BH29768; NIS protocol [unveröffentlicht]. 2015.
27. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, non-interventional study evaluating bleeding incidence, health-related quality of life, and safety in patients with hemophilia A under standard-of-care treatment: study BH29768; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
28. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors: study BH29992; protocol [unveröffentlicht]. 2017.

29. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors: study BH29992; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.
30. F. Hoffmann-La Roche. A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors: study BH29992; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
31. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors: study BH29992; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
32. F. Hoffmann-La Roche. A multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors; study BH29992; supplemental results report [unveröffentlicht]. 2017.
33. Hoffmann-La Roche. A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 02.06.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000073-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21).
34. Hoffmann-La Roche. A study of emicizumab administered subcutaneously (SC) in pediatric participants with hemophilia A and factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2018 [Zugriff: 02.06.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795767>.
35. Roche Pharma. Hemlibra (Emicizumab): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Shire Deutschland. FEIBA NF (Faktor II, IX und X in vorwiegend nicht aktivierter Form sowie aktivierten Faktor VII): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Novo Nordisk. NovoSeven 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 15.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Carcao MD, Avila L, Leissinger C, Blanchette VS, Aledort L. An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in inhibitor positive children/adults with severe haemophilia. *Haemophilia* 2017; 23(5): e444-e447.
39. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 153-170.

40. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): e1-e47.
41. Pabinger I, Heistinger M, Muntean W, Reitter-Pfoertner SE, Rosenlechner S, Schindl T et al. Hämophiliebehandlung in Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127(Suppl 3): S115-S130.
42. Bundesärztekammer (Ed). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014.
43. Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD004449.
44. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109(2): 546-551.
45. Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 microg kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg(-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia* 2008; 14(2): 287-294.
46. Paul Ehrlich-Institut. Bericht nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). 2017. URL: [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2016.zip;jsessionid=490E0B28F83A171A99F87C5FA20D7D46.2\\_cid344?\\_\\_blob=publicationFile&v=13](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/dhr-deutsches-haemophilieregister/deutsches-haemophilieregister-dhr-tabellen-abbildungen-tfg21-2008-2016.zip;jsessionid=490E0B28F83A171A99F87C5FA20D7D46.2_cid344?__blob=publicationFile&v=13).
47. Hesse J, Haschberger B, Heiden M, Seitz R, Schramm W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. *Hämostaseologie* 2013; 33.
48. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung: Bevölkerung seit 1950 nach Geschlecht [online]. [Zugriff: 26.01.2018]. (Fachserie 1, Reihe 1.3; Band 2015). URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157005.xls;jsessionid=AA6E5FA6495A3F397F1211DFBDE6505C.InternetLive1?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157005.xls;jsessionid=AA6E5FA6495A3F397F1211DFBDE6505C.InternetLive1?__blob=publicationFile).
49. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 2017 [Zugriff: 26.01.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060\\_Aktualisiert\\_5124207179005.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert_5124207179005.xlsx?__blob=publicationFile).
50. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2016. 2017.

51. Novo Nordisk. NovoEight: Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Bayer Pharma. Iblis (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
53. Bayer. Kovaltry 250 I.E. /500 I.E. /1000 I.E. /2000 I.E. /3000 I.E.: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Baxalta Innovations. ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
55. CSL Behring. AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E.: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Bayer Pharma. Helixate NexGen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
57. Bayer. KOGENATE Bayer 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E.: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. 11.2017 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Shire. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. Baxter. ADVATE (Octocog alfa): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
60. Swedish Orphan Biovitrum. ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
61. Pfizer. ReFacto AF (Moroctocog alfa): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
62. Octapharma. Nuwiq (Simoctocog alfa): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
63. Octapharma. Vihuma (Simoctocog alfa): Fachinformation. URL: <https://www.fachinfo.de>.
64. Grifols Deutschland. Fanhdi (humaner Faktor VIII und VWF): Fachinformation [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
65. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile).

66. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung [online]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=71782353&nummer=223&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=74353969](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=71782353&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=74353969).

67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss Efmorotocog alfa [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Efmorotocog-alfa\\_D-195\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3824/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmorotocog-alfa_D-195_TrG.pdf).

**Anhang A – Indirekter Vergleich**

**A.1 – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Intervention vs. Brückenkomparator</b>						
HAVEN 1	RCT (teilweise randomisiert), offen, parallel	Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A (alle Schweregrade) mit FVIII-Hemmkörpern und hohem Hemmkörper-Titer (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 6 Blutungsepisoden innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening bei Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung</li> <li>▪ ≥ 2 Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening bei Patienten mit vorheriger Routineprophylaxe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm A<sub>Emi</sub>: Routineprophylaxe mit Emicizumab (N = 35)</li> <li>▪ Arm B<sub>Kontrolle</sub><sup>b</sup>: Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (N = 18)</li> </ul> nicht randomisierte Arme: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Arm C<sup>c, d</sup>: Routineprophylaxe mit Emicizumab (N = 49)</li> <li>▪ Arm D<sup>c, d</sup>: Routineprophylaxe mit Emicizumab (N = 7)<sup>e</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>▪ Behandlung: RCT-Teil: 6 Monate (danach Möglichkeit die Routineprophylaxe mit Emicizumab fortzuführen)</li> <li>▪ Beobachtung: Safety Follow-up 24 Wochen nach Ende der Emicizumab-Behandlung</li> </ul>	43 Studienzentren in: Australien, Costa Rica, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA  11/2015–laufend 1. Datenschnitt: 10/2016 (Analyse primärer Endpunkt nach 6 Monaten [RCT-Teil]) 2. Datenschnitt: 09/2017 (geplantes Studienende: 08/2018)	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ABR (behandelte Blutungen)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungsraten (verschiedene Operationalisierungen), Gesundheitszustand</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UE</li> </ul>

(Fortsetzung)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator</b>						
ProFEIBA	RCT, offen, Cross-over	Patienten (≥ 24 Monate) mit Hämophilie A (alle Schweregrade) mit FVIII-Hemmkörpern und hohem Hemmkörper-Titer (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 6 Blutungsepisoden innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn</li> <li>▪ Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routineprophylaxe mit FEIBA (N = 17)</li> <li>▪ Bedarfsbehandlung mit FEIBA (N = 17)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 1 Woche vor Randomisierung</li> <li>▪ Behandlung: 15 Monate                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 6 Monate Behandlung je Regime</li> <li>▫ 3-monatige Auswaschphase</li> <li>▫ Cross-over auf das jeweils andere Regime für weitere 6 Monate</li> </ul> </li> <li>▪ Beobachtung: k. A.</li> </ul>	16 Studienzentren in Europa und den USA  06/2003–07/2010	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion der Anzahl relevanter Blutungen (Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungsraten (verschiedene Operationalisierungen), Gesundheitszustand</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UE</li> </ul>

(Fortsetzung)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator</b>						
PROOF	RCT, offen, parallel	Patienten (≥ 4 bis ≤ 65 Jahre) mit Hämophilie A oder B mit FVIII- bzw. FIX-Hemmkörpern und hohem Hemmkörper-Titer (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte oder mit niedrigem Hemmkörpertiter (≤ 5 BE) bei nicht Ansprechen auf eine hoch dosierte FVIII oder FIX-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 12 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn</li> <li>▪ Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routineprophylaxe mit FEIBA (N = 17)</li> <li>▪ Bedarfsbehandlung mit FEIBA (N = 19)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: k. A.</li> <li>▪ Behandlung: 12 Monate ± 14 Tage</li> <li>▪ Beobachtung: k. A.</li> </ul>	17 Studienzentren: Brasilien, Bulgarien, Japan, Kroatien, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Ukraine, USA  03/2009–10/2012	primär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduktion der ABR über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tage (prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung)</li> </ul> sekundär: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungsraten (verschiedene Operationalisierungen), Gesundheitszustand</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ UE</li> </ul>

(Fortsetzung)

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

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

b: Patienten hatten die Möglichkeit nach 24 Wochen auf eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab zu wechseln (Arm B<sub>Emi</sub>).

c: Die nicht randomisierten Arme werden in den nachfolgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: In Arm C waren Patienten eingeschlossen, die vormals eine prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten erhalten haben: Arm D wurde mit Protokoll Amendment 1 vom 21.04.2016 eingeführt. Eingeschlossen waren Patienten aus der NIS BH29768, welche vormals eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erhalten hatten, jedoch nicht mehr in Arm A oder B randomisiert werden konnten, sowie Patienten mit prophylaktischer Vorbehandlung mit Bypassing-Präparaten, welche nicht mehr in Arm C eingeschlossen werden konnten.

e: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht im Modul 5.

ABR: annualisierte Blutungsrate; BE: Bethesda-Einheit; BPA: Bypassing-Präparat; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; FIX: Gerinnungsfaktor IX; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; NIS: nicht interventionelle Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich:  
 Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
<b>Intervention vs. Brückenkomparator</b>		
HAVEN 1	Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A), 6 Monate im RCT-Teil: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Startdosis: 3 mg/kg/Woche s. c. für 4 Wochen</li> <li>▪ danach Erhaltungsdosis: 1,5 mg/kg/Woche s. c.</li> </ul>	keine Prophylaxe (Arm B), 6 Monate im RCT-Teil: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Prophylaxe aber weiterführende, Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten als Hintergrundtherapie</li> </ul>
<b>Hintergrundtherapie – Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medikamente zur Kontrolle und Prophylaxe von Blutungsereignissen, inklusive Bypassing-Präparate</li> <li>▪ Weitere Vorsichtsmaßnahmen beim Einsatz von Bypassing-Präparaten in Kombination mit Emicizumab (insbesondere Vermeidung einer Kombination mit FEIBA), wurden erst nach einem Zwischenstopp der Zulassungsstudie HAVEN 1 mit einer Protokolländerung vom 30.11.2016 implementiert und waren für die randomisierte Studienphase nicht mehr wirksam (Datenschnitt: 25.10.2016)</li> </ul>		
<b>Vorbereitung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für mindestens 24 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn und während des gesamten Studienzeitraums: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medikamente zur Beeinflussung der Hämostase (z. B. Aspirin, NSAR nicht selektive oder COX-2 Inhibitoren, oder Antikoagulanzen [andere als zur Spülung, zum Erhalt oder zur Vermeidung von Verklumpungen des CVAD], ausgenommen Medikamente zur Kontrolle von Blutungsepisoden oder im Zusammenhang mit kleineren chirurgischen Eingriffen oder Vorbeugung einer Verschlechterung bei Verletzungen</li> <li>▪ systemische Immunmodulatoren (z. B. Rituximab, Interferon) andere als antiretrovirale Behandlungen</li> <li>▪ elektive chirurgische Eingriffe (ausgenommen kleinere Prozeduren: Zahnextraktion, CVAD-Entfernung, Inzision und Drainage sowie Notoperationen)</li> </ul>		
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator</b>		
ProFEIBA	Routineprophylaxe mit FEIBA <sup>a</sup> : 85 IE/kg (± 15 %; 72 bis 98 IE/kg), i. v., an 3 nicht aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (jeweils morgens) für 6 Monate <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auswaschphase für 3 Monate<sup>b</sup></li> <li>▪ Cross-over auf eine Bedarfsbehandlung mit FEIBA: 85 IE/kg (± 15 %) i. v. zum Zeitpunkt einer Blutung, über einen Zeitraum von 6 Monaten</li> </ul>	Bedarfsbehandlung mit FEIBA: 85 IE/kg (± 15 %; 72 bis 98 IE/kg), i. v. zum Zeitpunkt einer Blutung für 6 Monate <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auswaschphase für 3 Monate<sup>b</sup></li> <li>▪ Cross-over auf eine Routineprophylaxe mit FEIBA<sup>a</sup>:                          85 IE/kg (± 15 %) i. v. an 3 nicht aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche (jeweils morgens) über einen Zeitraum von 6 Monaten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Über die gesamte Studiendauer konnten bei Nichtansprechen der Therapie (Blutungsepisoden) alternative Behandlungen inklusive rFVIIa verabreicht werden.</li> </ul>		
<b>Vorbereitung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (FEIBA oder rFVIIa)</li> </ul>		
<b>Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Angabe</li> </ul>		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich:  
 Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkompator</b>		
PROOF	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Routineprophylaxe mit FEIBA: 85 ± 15 IE/kg (70 bis 100 IE/kg), i. v., jeden 2. Tag über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tage</li> <li>▪ Dosis und Dosierungsschema zur Behandlung von Blutungen während der Prophylaxe erfolgte je nach Art der Blutung nach Ermessen des Prüfarztes (gemäß Richtlinien zur Bedarfsbehandlung)</li> <li>▪ keine Angabe zur Medikation bei Nichtansprechen von FEIBA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedarfsbehandlung mit FEIBA: i. v. über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tage</li> <li>▪ Dosis und Dosierungsschema zur Behandlung von Blutungen erfolgte je nach Art der Blutung nach Ermessen des Prüfarztes (gemäß Richtlinien zur Bedarfsbehandlung)</li> </ul>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Angabe</li> </ul>		
<p>a: Sofern ein Blutungsereignis innerhalb von 6 Stunden nach Gabe der Routineprophylaxe auftrat, sollte eine Behandlung des Blutungsereignisses erst nach diesen 6 Stunden erfolgen, sofern nicht anders vom Prüfarzt angeordnet.</p> <p>b: Während der Auswaschphase erhielten Patienten bei Auftreten von Blutungsereignissen eine Bedarfsbehandlung.</p> <p>CVAD: Central venous Access Device; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; IE: Internationale Einheit; i. v.: intravenös; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer; qw: 1-mal wöchentlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rFVIIa: rekombinanter Faktor VIIa; s c.: subkutan; vs.: versus</p>		

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

Studie Charakteristika Kategorie	HAVEN 1		ProFEIBA		PROOF	
	Routineprophylaxe mit Emicizumab	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten	Routineprophylaxe mit FEIBA	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten	Routineprophylaxe mit FEIBA	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten
	N <sup>a</sup> = 35	N <sup>a</sup> = 18	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 19
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (14)	37 (14)	25 (21)	29 (13)	26 (15)	29 (15)
Ethnie, n (%)						
kaukasisch	21 (60,0)	10 (55,6)	k. A.	k. A.	15 (88,2)	14 (73,7)
asiatisch	10 (28,6)	3 (16,7)	k. A.	k. A.	1 (5,9)	2 (10,5)
schwarz / afroameri- kanisch	4 (11,4)	4 (22,2)	k. A.	k. A.	0 (0)	2 (10,5)
andere	0 (0)	1 (5,6)	k. A.	k. A.	1 (5,9)	1 (5,3)
Schweregrad der Hämophilie, n (%)						
mild	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
mittelschwer	2 (5,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)	2 (10,5)
schwer	31 (88,6)	18 (100)	17 (100)	17 (100)	16 (94,1)	17 (89,5)
Zeit seit der FVIII- Hemmkörper-Diagnose [Monate], MW (SD)	277 (165)	306 (184)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zeit seit der FVIII- Hemmkörper-Diagnose [Monate], n (%)						
< 24 Monate	3 (8,8)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
24 bis < 48 Monate	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
48 bis < 72 Monate	1 (2,9)	3 (17,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 72 Monate	30 (88,2)	14 (82,4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	HAVEN 1		ProFEIBA		PROOF	
	Routineprophylaxe mit Emicizumab	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten	Routineprophylaxe mit FEIBA	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten	Routineprophylaxe mit FEIBA	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten
	N <sup>a</sup> = 35	N <sup>a</sup> = 18	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 19
frühere ITI-Behandlung, n (%)						
ja	14 (40,0)	7 (38,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nein	21 (60,0)	11 (61,1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hemmkörper-Titer (BE) zu Baseline <sup>b</sup> , MW (SD)	289 (473)	707 (1450)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hemmkörper-Titer (BE) zu Baseline <sup>b</sup> , n (%)						
< 5 BE	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 5 BE	32 (91,4)	16 (88,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
unbekannt	3 (8,6)	2 (11,1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, MW (SD)	15,7 (12,3)	16,3 (13,6)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)						
< 9	11 (31,4)	5 (27,8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
≥ 9	24 (68,6)	13 (72,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	HAVEN 1		ProFEIBA		PROOF	
	Routineprophylaxe mit Emicizumab	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten	Routineprophylaxe mit FEIBA	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten	Routineprophylaxe mit FEIBA	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten
	N <sup>a</sup> = 35	N <sup>a</sup> = 18	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 17	N <sup>a</sup> = 19
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)						
kein Zielgelenk	10 (28,6)	5 (27,8)	k. A.	k. A.	4 (23,5)	5 (26,3)
Zielgelenk (jeglicher Art)	25 (71,4)	13 (72,2)	k. A.	k. A.	13 (76,7)	14 (73,7)
1 Gelenk	7 (28,0)	3 (23,1)	k. A.	k. A.	6 (35,3)	8 (42,1)
> 1 Gelenk	18 (72,0)	10 (76,9)	k. A.	k. A.	7 (41,2)	6 (31,6)
Therapieabbruch, n (%)	3 (8,6 <sup>c</sup> )	0 (0)	3 (17,6 <sup>c</sup> ) <sup>d</sup>	5 (29,4 <sup>c</sup> ) <sup>d</sup>	1 (5,9 <sup>c</sup> ) <sup>d</sup>	2 (10,5 <sup>c</sup> ) <sup>d</sup>
Studienabbruch, n (%)	1 (2,9 <sup>c</sup> )	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  b: Definition gemäß Einschlusskriterien für den Hemmkörper-Titer (BE) zu Studienbeginn: HAVEN 1: <math>\geq 5</math> BE, ProFEIBA: <math>&gt; 5</math> und PROOF: 5 BE über einen Zeitraum <math>\geq 12</math> Monate oder <math>\leq 5</math> BE und refraktär auf eine Hochdosis-FVIII- oder FIX-Therapie  c: eigene Berechnung  d: unklar, ob Studien- oder Therapieabbruch  BE: Bethesda-Einheit; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; ITI: Immuntoleranzinduktion; k. A.: keine Angabe;  MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;  vs.: versus</p>						

## A.2 – Ergebnisse

Tabelle 13: Ergebnisse – RCT: Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Endpunkt- kategorie Endpunkt <sup>a</sup> Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA			Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		
	N <sup>b</sup>	ABR, MW [95 %-KI]	ABR, Median [Q1; Q3]	N <sup>b</sup>	ABR, MW [95 %-KI]	ABR, Median [Q1; Q3]
<b>Morbidität</b>						
annualisierte Blutungsrate						
behandelte Blutungen						
HAVEN 1	35	3,5 [0,83; 9,46] <sup>c</sup>	0,0 [0,00; 3,73] <sup>c</sup>	18	26,2 [17,17; 38,37] <sup>c</sup>	18,8 [12,97; 35,08] <sup>c</sup>
Annahme: behandelte Blutungen						
ProFEIBA	14 <sup>d</sup>	10,0 <sup>e, f, g</sup> [6,16; 13,84] <sup>h</sup>	k. A.	12 <sup>d</sup>	26,2 <sup>e, f, g</sup> [20,74; 31,66] <sup>h</sup>	k. A.
PROOF	17	11,5 <sup>e, g</sup> [k. A.]	7,9 [2,9; 11,0] <sup>c, e</sup>	19	33,1 <sup>e, g</sup> [k. A.]	28,7 [17,7; 50,0] <sup>c, e</sup>
alle Blutungen						
HAVEN 1	35	6,3 [2,37; 13,45] <sup>c</sup>	2,0 [0,00; 9,87] <sup>c</sup>	18	30,8 [20,89; 43,76] <sup>c</sup>	30,2 [18,26; 39,37] <sup>c</sup>
Annahme: alle Blutungen						
ProFEIBA	14 <sup>d</sup>	10,0 <sup>e, f, g</sup> [6,16; 13,84] <sup>h</sup>	k. A.	12 <sup>d</sup>	26,2 <sup>e, f, g</sup> [20,74; 31,66] <sup>h</sup>	k. A.
PROOF	17	11,5 <sup>e, g</sup> [k. A.]	7,9 [2,9; 11,0] <sup>c, e</sup>	19	33,1 <sup>e, g</sup> [k. A.]	28,7 [17,7; 50,0] <sup>c, e</sup>
Gelenkblutung (behandelte Blutungen)						
HAVEN 1	35	1,0 [0,03; 5,57] <sup>c</sup>	0,0 [0,00; 0,00] <sup>c</sup>	18	8,1 [3,55; 15,95] <sup>c</sup>	1,0 [0,00; 15,44] <sup>c</sup>
ProFEIBA	26	8,4 <sup>f</sup> [k. A.]	k. A.	26	21,6 <sup>f</sup> [k. A.]	k. A.
PROOF	17	10,1 <sup>g</sup> [k. A.]	6,0 [2,9; 10,0] <sup>c</sup>	19	30,1 <sup>g</sup> [k. A.]	22,9 [14,1; 46,9] <sup>c</sup>
Zielgelenkblutung (behandelte Blutungen)						
HAVEN 1	35	0,4 [0,00; 4,48] <sup>c</sup>	0,0 [0,00; 0,00] <sup>c</sup>	18	6,2 [2,32; 13,34] <sup>c</sup>	1,0 [0,00; 6,52] <sup>c</sup>
ProFEIBA	26	4,92 <sup>f</sup> [k. A.]	k. A.	26	17,38 <sup>f</sup> [k. A.]	k. A.
PROOF	17	k. A.	0,0 [0,0; 4,1] <sup>c</sup>	19	k. A.	5,9 [0,0; 12,9] <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse – RCT: Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA			Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		
	Endpunkt Studie	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW <sup>i</sup> (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)
<b>Gesundheitszustand</b>						
EQ-5D-VAS <sup>j</sup>						
HAVEN 1	29	72,7 (20,3)	10,7 (17,2)	16	78,4 (13,6)	-2,0 (15,0)
ProFEIBA	17	k. A.	9,0 (18,2)	17	k. A.	10,6 (17,4)
PROOF	17	62,4 (k. A.)	15,7 (18,7)	19	67,4 (k. A.)	5,8 (21,3)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Haem-A-QOL <sup>k</sup>						
HAVEN 1 <sup>l</sup> (Erwachsene ≥ 18 Jahre)	25	38,1 (18,0)	-10,7 (14,1)	14	45,1 (15,8)	2,5 (8,6)
ProFEIBA	Endpunkt nicht erhoben					
PROOF <sup>m</sup> (Erwachsene ≥ 16 Jahre)	9	49,2 (15,4)	9,5 (12,8)	14	44,0 (15,5)	6,1 (15,4)
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	
<b>Nebenwirkungen</b>						
SUEs						
HAVEN 1	34	4 (11,8)		18	4 (22,2)	
ProFEIBA <sup>n</sup>	31	4 (13)		31	3 (10)	
PROOF	17	6 (35)		19	7 (37)	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse – RCT: Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Fortsetzung)

<p>a: Für die Endpunkte mit Blutungen ist unklar, ob studienübergreifend die gleichen Operationalisierungen verwendet wurden.</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: beobachtete ABR ( KI bzw. Quartile) aus Studienbericht bzw. Studienregister [9,16]</p> <p>d: Cross-over-Design: angegeben ist die Anzahl der Patienten, die die genannte Therapie als erste erhalten haben</p> <p>e: unklar, ob die Angaben alle oder behandelte Blutungen betreffen</p> <p>f: aus Angaben zu 6 Monaten in der Publikation [20] zur Auswertung der beobachteten ABR von beiden Phasen der Cross-over-Studie (26 Patienten)</p> <p>g: beobachtete ABR</p> <p>h: eigene Berechnung</p> <p>i: wenn nicht anders angegeben, Werte der beobachteten Population zu Studienende</p> <p>j: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands.</p> <p>k: Niedrigere Werte bedeuten eine Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>l: Für erwachsene Patienten wurde der krankheitsspezifische Fragebogen ab <math>\geq 18</math> Jahre verwendet. Es werden ausschließlich Ergebnisse für erwachsene Patienten dargestellt; Anteil Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre N = 4 vs. 2</p> <p>m: Für erwachsene Patienten wurde der krankheitsspezifische Fragebogen ab <math>\geq 16</math> Jahre verwendet. Es werden ausschließlich Ergebnisse für erwachsene Patienten dargestellt; Anteil Patienten <math>&lt; 16</math> Jahre N = 5 vs. 4</p> <p>n: ProFEIBA: Anzahl Patienten mit Ereignis während der Auswaschphase insgesamt, n / N (%): 4 / 29 (14)</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; Haem-A-QOL: Hämophilie-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen für Erwachsene; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
---

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity: Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA

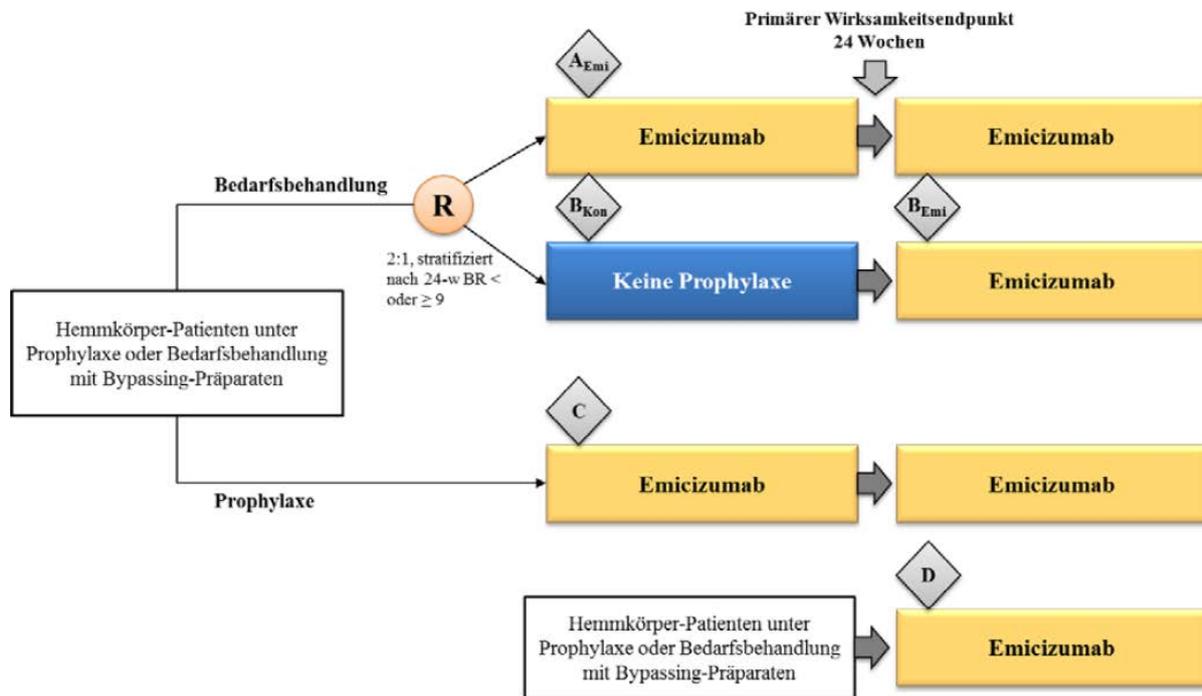
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Routineprophylaxe mit Emicizumab bzw. FEIBA		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Gruppenunterschied  ABR-Verhältnis [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	ABR, MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	ABR, MW [95 %-KI]	
<b>Morbidity</b>					
Blutungsrate					
behandelte Blutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	35	3,5 [0,83; 9,46] <sup>b</sup>	18	26,2 [17,17; 38,37] <sup>b</sup>	0,13 [0,06; 0,28]; < 0,001 <sup>c</sup>
Annahme: behandelte Blutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
ProFEIBA	14 <sup>d</sup>	10,0 <sup>e, f, g</sup> [6,16; 13,84] <sup>h</sup>	12 <sup>d</sup>	26,2 <sup>e, f, g</sup> [20,74; 31,66] <sup>h</sup>	0,38 [0,21; 0,68] <sup>e, i</sup> ; k. A.
PROOF	17	11,5 <sup>e, g</sup> [k. A.]	19	33,1 <sup>e, g</sup> [k. A.]	0,37 [0,21; 0,67]; < 0,001 <sup>e, j</sup>
gesamt	Heterogenität: Q = 0,01; I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,931				0,37 [0,25; 0,56]; < 0,001 <sup>k</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren<sup>l</sup>:</b>					0,35 [0,14; 0,84]; 0,020
Blutungsrate					
alle Blutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
HAVEN 1	35	6,3 [2,37; 13,45] <sup>b</sup>	18	30,8 [20,89; 43,76] <sup>b</sup>	0,20 [0,10; 0,38]; < 0,001 <sup>c</sup>
Annahme: alle Blutungen					
Routineprophylaxe vs. Bedarfsbehandlung					
ProFEIBA	14 <sup>d</sup>	10,0 <sup>e, f, g</sup> [6,16; 13,84] <sup>h</sup>	12 <sup>d</sup>	26,2 <sup>e, f, g</sup> [20,74; 31,66] <sup>h</sup>	0,38 [0,21; 0,68] <sup>e, i</sup> ; k. A.
PROOF	17	11,5 <sup>e, g</sup> [k. A.]	19	33,1 <sup>e, g</sup> [k. A.]	0,37 [0,21; 0,67]; < 0,001 <sup>e, j</sup>
gesamt	Heterogenität: Q = 0,01; I <sup>2</sup> = 0 %; p = 0,931				0,37 [0,25; 0,56]; < 0,001 <sup>k</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkompargatoren<sup>l</sup>:</b>					0,53 [0,25; 1,15]; 0,109

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity: Blutungsepisoden) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Routineprophylaxe mit Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit FEIBA (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: beobachtete ABR (Effekt und KI bzw. Quartile) aus Studienbericht bzw. Studienregister [9,16]</p> <p>c: Effekt, KI und p-Wert: negativ-binomiales Regressionsmodell stratifiziert nach Anzahl an Blutungen vor Studieneintritt; Daten aus dem Studienbericht</p> <p>d: Cross-over-Design: angegeben ist die Anzahl der Patienten, die die genannte Therapie als erste erhalten haben</p> <p>e: unklar, ob die Angaben alle oder behandelte Blutungen betreffen</p> <p>f: aus Angaben zu 6 Monaten in der Publikation [20] zur Auswertung der beobachteten ABR von beiden Phasen der Cross-over-Studie (26 Patienten)</p> <p>g: beobachtete ABR</p> <p>h: eigene Berechnung</p> <p>i: Effekt aus beobachteten Raten; KI eigene Berechnung unter Verwendung des Standardfehlers aus negativ-binomialem Regressionsmodell der Studie PROOF [15]</p> <p>j: KI: Eigene Berechnung aus Ergebnissen zu negativ-binomialem Regressionsmodell; p-Wert: Ergebnis aus negativ-binomialem Regressionsmodell</p> <p>k: Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>l: indirekter Vergleich nach Bucher [3]; eigene Berechnung</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; FEIBA: Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>
--

**Anhang B – Studiendesign der Studien HAVEN 1 und BH29768**



24-w BR = Blutungsrate 24 Wochen vor Studienbeginn; Emi = Emicizumab; Kon = Kontrolle; R = Randomisiert;

Abbildung 4: Studiendesign der Studie HAVEN 1

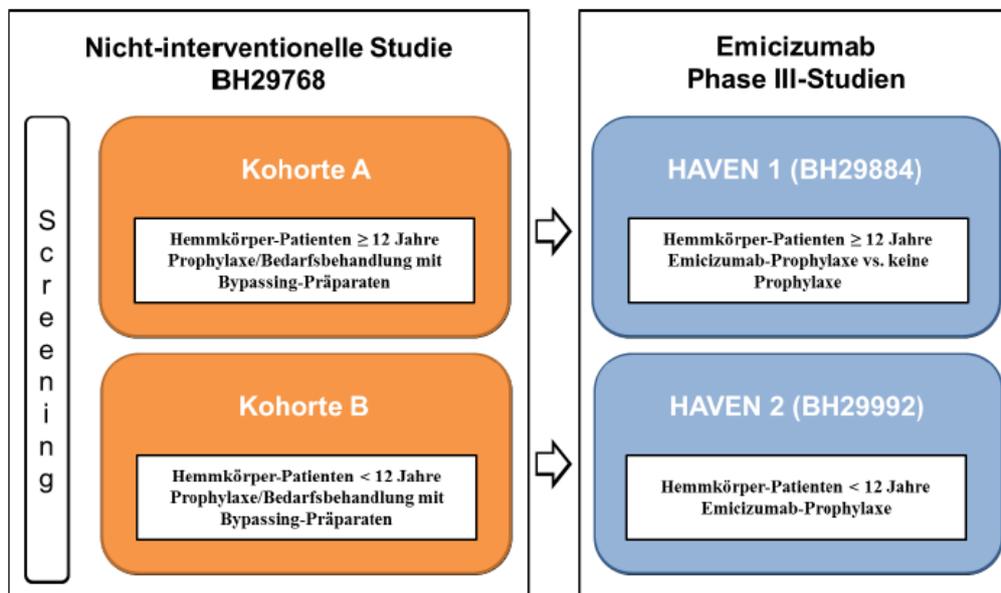


Abbildung 5: Studiendesign der nicht interventionellen Beobachtungsstudie BH29768

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

**Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kalnins, Werner; Deutsche Hämophilie- gesellschaft e. V.	nein	nein / nein	ja / ja	nein / nein	ja	ja	nein
Interessens- gemeinschaft Hämophiler e. V.	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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