

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Emicizumab

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

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

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

Ergebnisse

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

Der pU prüft die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs, zieht diesen aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da aus seiner Sicht die von ihm identifizierten Studien nicht ausreichend ähnlich sind.

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

Indirekter Vergleich

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

Der pU sieht deutliche Unterschiede in den jährlichen Blutungsraten für den Brückenkomparator. Aus diesem Grund ist aus seiner Sicht die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien nicht gegeben und der indirekte Vergleich daher nicht verwertbar.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Patientencharakteristika wie auch die annualisierten Blutungsraten des Brückenkomparators als hinreichend ähnlich eingeschätzt. Davon unabhängig unterscheiden sich die Studiendauern zwischen den beiden Studien (HAVEN-3-Studie: 6 Monate; SPINART: 1 Jahr [Zwischenanalyse] bzw. 3 Jahre [Studienende]).

Zusammenfassend lässt sich aus dem indirekten Vergleich abschätzen, ob es einen Unterschied zwischen Emicizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Blutungsraten gibt. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauer ist jedoch keine Auswertung unerwünschter Ereignisse und damit keine Abwägung eines Zusatznutzens bzw. geringeren Nutzens in der Gesamtschau möglich.

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

Vorher-nachher-Vergleich

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

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

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

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

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

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

- Der pU hat nicht gewährleistet, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorliegen. In der Studie HAVEN 3 wurde diese Behandlung unter kontrollierten Studienbedingungen durchgeführt. Die Behandlung in der Studie BH29768 entspricht einer unkontrollierten Beobachtung.
- Dieses Problem lässt sich auch nicht dadurch beheben, dass der pU aus der Population von 44 Patienten eine Teilpopulation von 22 sogenannten „formal therapietreuen“ Patienten operationalisiert. Unabhängig davon, dass dies nicht zu ähnlichen Studienbedingungen führt, orientieren sich die vom pU gewählten Kriterien an der unteren Grenze der Dosierung zugelassener rekombinanter und plasmatischer Faktor-VIII-Präparate. Diese sind nicht geeignet, Patienten mit einer adäquaten Routineprophylaxe hinreichend sicher zu identifizieren.
- Die vom pU gezeigten Effekte bei Blutungsendpunkten sind nicht groß genug, als dass sie nicht allein durch die unterschiedlichen Studienbedingungen erklärbar wären. Die Ergebnisse der exemplarisch durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab oder mit einem rekombinanten Faktor-VIII-Präparat.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Emicizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.