

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

Datum	Stand: 23.07.2018
Stellungnahme zu	Emicizumab (Hämophilie A), Nr. 642, Auftrag A18-20, Version 1.0, Stand: 27.06.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Hämophilie ist eine erbliche Blutgerinnungsstörung, die hauptsächlich bei Männern auftritt. Es gibt verschiedene Formen der Hämophilie, denen gemeinsam ist, dass das Blut betroffener Patienten nicht oder nur verzögert gerinnt, sodass es zu spontanen Blutungen kommen kann.</p> <p>Hämophilie A und B werden X-chromosomal-rezessiv vererbt, sodass fast ausschließlich Männer betroffen sind. Bei Hämophilie A besteht ein partieller oder vollständiger Mangel an Faktor VIII (FVIII), bei der Hämophilie B an Faktor IX (FIX). Dies beeinträchtigt die Blutgerinnung und führt zu einem erhöhten Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungen.</p> <p>Der klinische Schweregrad der Hämophilie A und B korreliert eng mit der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren FVIII bzw. FIX. Bei schwerer Hämophilie besteht eine plasmatische Restaktivität von < 0,01 IU/ml (< 1 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen); bei mittelschwerer Hämophilie etwa 0,01–0,05 IU/ml (1–5 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen); und bei leichter Hämophilie > 0,05 bis < 0,4 IU/ml (> 5 % bis < 40 % der normalen Aktivität bei gesunden Personen) (1).</p> <p>Die Inzidenz der Hämophilie A beträgt 1 auf 5000 männliche Geburten, die Inzidenz der Hämophilie B 1:30.000 (2). Es wird angenommen, dass in Deutschland etwa 10.000 Männer mit Hämophilie leben, etwa 3000 bis 5000 von ihnen mit der schweren Form. Seit 2005 müssen alle substitutionsbedürftigen Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen in Deutschland dem Deutschen Hämophilieregister (DHR) gemeldet werden. Im Jahr 2017 waren das 1896 Hämophilie-A-Patienten, 589</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>davon Kinder und Jugendliche, sowie 344 Hämophilie-B-Patienten, 100 davon Kinder und Jugendliche (3).</p> <p>Die Hauptbehandlung der Hämophilie A besteht in der Substitutionstherapie mit dem fehlenden Gerinnungsfaktor, um eine ausreichende Blutstillung zu erreichen. Diese kann als regelmäßige Prophylaxe oder als On-demand-Behandlung, d. h. die Gabe von FVIII zum Zeitpunkt der Blutung, erfolgen. Bei unzureichender Behandlung führt die Hämophilie zu spontanen, schmerzhaften Blutungen in Gelenken und Muskeln sowie zu Eisenablagerungen im Knorpel, die Entzündungen und hämophile Arthropathien als Folge haben und Knorpeldegeneration sowie Schädigung der Knochenstruktur verursachen.</p> <p>Bei der Hemmkörper-Hämophilie richten sich spezifische IgG-Antikörper vor allem gegen FVIII oder FIX, aber auch gegen andere Gerinnungsfaktoren. Insbesondere bei Hämophilie A kommt es nach wiederholter FVIII-Substitution zur Bildung von Alloantikörpern gegen den therapeutisch applizierten FVIII mit einer Prävalenz von circa 15–30 %. Diese Hemmkörper, auch Inhibitoren genannt, inhibieren gezielt die prokoagulatorische Wirkung des Gerinnungsfaktors und erschweren die Therapie der Hämophilie. Die Hemmkörper werden durch den Titer und die Schnelligkeit der anamnestischen Reaktion auf die FVIII-Gabe charakterisiert. Der Titer, die Menge der Hemmkörper und damit die inhibitorische Aktivität, kann laborchemisch bestimmt werden und wird in Bethesda-Einheiten angegeben. Eine Bethesda-Einheit (BE) entspricht dabei der FVIII-inhibierenden Menge, die 50 % des Faktors innerhalb von zwei Stunden hemmt – gemessen unter Normalbedingung bei 37 °C entsprechend der Körpertemperatur (4).</p> <p>Ein hoher Titer der Hemmkörper besteht ab 5 BE/ml oder höher, solche Patienten werden „High Responder“ genannt, weil sie nach Gabe von FVIII sehr schnell eine Immunantwort und hohe Hemmkörpertiter entwi-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ckeln. Patienten mit einem Hemmkörpertiter von weniger als 5 BE/ml sind sog. „Low Responder“, weil bei ihnen nach Gabe von FVIII der Inhibitor-Titer nicht ansteigt. Diese Charakterisierung ist wichtig, weil Patienten mit einem niedrigen Titer mit der als Standard geltenden Substitutionstherapie in erhöhter Dosierung behandelt werden können, während Patienten mit einem hohen Titer nur mit sog. Bypassing-Präparaten (aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat(aPCC)/Factor-Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) oder rekombinanter aktivierter Faktor VII (FVIIa)) behandelt werden können (2). Im DHR waren 2017 31 Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A und Hemmkörpern gemeldet, 17 davon mit hohem Hemmkörper-Titer (≥ 5 BE/ml), sowie 52 Erwachsene mit Hemmkörpern, 6 davon mit hohem Titer (3).</p> <p>Emicizumab ist ein bispezifischer, humanisierter monoklonaler Antikörper, der den aktivierten Gerinnungsfaktor IX (FIXa) und den Gerinnungsfaktor X (FX) verbindet, um die Funktion vom fehlenden aktivierten FVIII nachzuahmen. Emicizumab hat keine strukturelle Beziehung oder Sequenzhomologie zum humanen FVIII, sodass davon ausgegangen wird, dass der bispezifische monoklonale Antikörper die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII weder auslöst noch verstärkt (5).</p> <p>Emicizumab (Hemlibra®) wurde im Februar 2018 zur subkutanen Gabe als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern in allen Altersgruppen zugelassen. Die Zulassung durch die Europäische Kommission (EC) erfolgte nach einer beschleunigten Beurteilung („accelerated assessment“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens. Eine solche Beurteilung ist für Arzneimittel möglich, die von besonderer Bedeutung für die öffentliche Gesundheit sind, insbesondere für diejenigen, die therapeutische Innovationen darstellen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung, S. 10 Dossier pU Modul 4A, S. 23	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Es soll der Zusatznutzen von Emicizumab für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis und/oder mit einem Bypassing-Präparat bewertet werden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) berücksichtigt zusätzlich den Vergleich mit der Bedarfsbehandlung (On-demand-Therapie), um – nach eigener Aussage – den Versorgungsalltag adäquat abbilden zu können. Der G-BA geht davon aus, dass eine alleinige Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität für das angestrebte Therapieziel einer Routineprophylaxe nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) erachtet werden kann und berücksichtigt diese daher nicht.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Emicizumab</p> <table border="1" data-bbox="315 979 1243 1283"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 979 450 1043">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 979 696 1043">Indikation^a</th> <th data-bbox="696 979 1243 1043">ZVT^{b, c}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1043 450 1283">1</td> <td data-bbox="450 1043 696 1283">Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern</td> <td data-bbox="696 1043 1243 1283"> <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) </td> </tr> </tbody> </table> <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 (ZVT). c: Eine alleinige Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität wird für das</p>	Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^{b, c}	1	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	<ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) 	
Fragestellung	Indikation ^a	ZVT ^{b, c}						
1	Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern	<ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten in höherer Dosis und / oder • Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) 						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>angestrebte Therapieziel einer Routineprophylaxe nicht als ZVT erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> </div>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 10</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 24</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT, ergänzt diese aber um die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, weil diese – nach Aussage des pU – im deutschen Versorgungsalltag bei Patienten mit FVIII-Hemmkörpern häufig zum Einsatz kommen soll.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die ZVT des G-BA nachvollziehbar.</p> <p>In der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten mit hohem Blutungsrisiko (schwere Hämophilie A) wird zwischen einer bedarfsorientierten („on-demand“) und einer kontinuierlichen Substitutionstherapie (Dauerprophylaxe) unterschieden. Für die Überlegenheit einer Dauerprophylaxe gegenüber einer On-demand-Therapie besteht auf Basis der Daten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) eine klare Evidenz (6). Dementsprechend erscheint es folgerichtig, die beiden Therapieansätze auf Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern zu übertragen. Bei vielen dieser Patienten ist aufgrund des hohen Hemmkörper-Titers die Gabe von plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis nicht möglich und der Einsatz von Bypassing-Präparaten zwingend erforderlich. Eine klare Unterscheidung zwischen einer On-demand-Therapie und einer kontinuierlichen Prophylaxe kann deshalb nur auf Basis des Verabreichungsmodus der Bypassing-Präparate erfolgen. Eine längerfristige kontinuierliche Gabe von Bypassing-Präparaten ist jedoch aufgrund der erforderlichen hohen Injektionsfrequenz und potenzieller Nebenwirkungen schwierig. Dies führt im klinischen Alltag meist zu einem Wechsel zwischen einer kurzfristigeren Dauertherapie und einer On-demand-Therapie, sodass eine dauerhafte Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten im Versor-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gungsalltag äußerst selten vorkommt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ muss dabei auch berücksichtigt werden, dass aufgrund der Pharmakokinetik von Emicizumab (lange Wirkdauer) eine Unterscheidung zwischen einer On-demand-Therapie und einer Dauerprophylaxe für diesen monoklonalen Antikörper nicht möglich ist. Emicizumab ist ein Wirkstoff, der die Funktion von FVIII nachahmt und so die Blutgerinnung trotz Hemmkörpern wiederherstellt. Damit besteht ein neuer Behandlungsansatz in der Therapie von Hämophilie A mit Hemmkörpern, der sich grundlegend von allen bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten unterscheidet.</p> <p>Insofern ist die Festlegung auf eine Routineprophylaxe als ZVT von Seiten des G-BA gut nachvollziehbar und sinnvoll, da der Begriff der Routineprophylaxe für die Patienten sowohl die On-demand-Therapie als auch die Dauerprophylaxe umfasst. Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern stellen eine sehr heterogene Population dar, für die keine „Standardtherapie“ besteht. Bei diesem Patientenkollektiv ist eine Routineprophylaxe aus klinischer Sicht nicht zwingend mit einer Dauergabe von Bypassing-Präparaten gleichzusetzen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist das Vorgehen des G-BA – bei einem neuen Wirkstoff zur prophylaktischen Therapie diesen mit der bisher üblichen prophylaktischen Therapie zu vergleichen – prinzipiell nachvollziehbar. Im besonderen Fall von Emicizumab muss aber aus klinischer Sicht dem Umstand Rechnung getragen werden, dass es eine „übliche“ prophylaktische Therapie nicht gibt, weil eine klare Unterscheidung zwischen prophylaktischer und On-demand-Behandlung nicht immer möglich ist.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT des G-BA zu und weist darauf hin, dass die Routineprophylaxe für Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern sowohl die On-demand-Therapie als auch die Dauerprophylaxe umfasst.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12 ff.</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 64 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU reichte für die Nutzenbewertung die Ergebnisse aus fünf Studien ein, von denen nur zwei Emicizumab als Intervention beinhalten.</p> <p>Ein direkter Vergleich mit einer anderen Therapie erfolgte dabei nur im randomisierten Teil der Zulassungsstudie HAVEN 1 (über 24 Wochen). Daten aus dem nicht randomisierten Teil der HAVEN-1-Studie werden zu Vorher-nachher-Vergleichen mit den Daten aus einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Behandlung mit Bypassing-Präparaten (BH29768 (nichtinterventionelle Studie, NIS)) herangezogen.</p> <p>In der Studie HAVEN 2 wurde Emicizumab als Routineprophylaxe bei pädiatrischen Patienten ohne Kontrollarm verabreicht. Auch zu dieser Patientenkohorte erfolgen Vorher-nachher-Vergleiche mit den Daten aus der Studie BH29768 (NIS).</p> <p>Der pU reichte des Weiteren einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Routineprophylaxe mit Emicizumab in der HAVEN-1-Studie und einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten über einen Brückenkomparator ein. Dafür werden die Studien ProFEIBA und PROOF herangezogen.</p> <p>Alle eingereichten Studien und Vergleiche des pU sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Eingereichte Studien und Vergleiche</p> <table border="1" data-bbox="315 1177 1245 1398"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1177 472 1217">Studie</th> <th data-bbox="472 1177 887 1217">Intervention</th> <th data-bbox="887 1177 1245 1217">Vergleich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1217 472 1398">HAVEN 1 (BH29884)</td> <td data-bbox="472 1217 887 1398"> randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A) vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) bei Patienten ≥ 12 Jahre </td> <td data-bbox="887 1217 1245 1398"> <ul style="list-style-type: none"> • direkter Vergleich mit der Bedarfsbehandlung • adjustierter indirekter Vergleich • Vergleich einzelner Arme </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Intervention	Vergleich	HAVEN 1 (BH29884)	randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A) vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) bei Patienten ≥ 12 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • direkter Vergleich mit der Bedarfsbehandlung • adjustierter indirekter Vergleich • Vergleich einzelner Arme 	
Studie	Intervention	Vergleich						
HAVEN 1 (BH29884)	randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Routineprophylaxe mit Emicizumab (Arm A) vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) bei Patienten ≥ 12 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • direkter Vergleich mit der Bedarfsbehandlung • adjustierter indirekter Vergleich • Vergleich einzelner Arme 						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • zwei weitere Studienarme zur Routineprophylaxe mit Emicizumab bei Patienten ≥ 12 Jahre (Arm C und Arm D) • Wechsel von der Bedarfsbehandlung auf eine Routineprophylaxe mit Emicizumab nach Woche 24 (Arm B_{EMI}) 	aus verschiedenen Studien <ul style="list-style-type: none"> • Vorher-nachher-Vergleich • Teilpopulation Arm C • deskriptive Darstellung • Arm C, Arm D, Arm B_{EMI} 	
	PROOF	RCT zur Routineprophylaxe mit FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit FEIBA	<ul style="list-style-type: none"> • adjustierter indirekter Vergleich 	
	ProFEIBA	RCT zur Routineprophylaxe mit FEIBA vs. Bedarfsbehandlung mit FEIBA	<ul style="list-style-type: none"> • adjustierter indirekter Vergleich 	
	BH29768 (NIS)	prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlung mit Bypassing-Präparaten gemäß lokaler Standards <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte A: Patienten ≥ 12 Jahre • Kohorte B: Patienten < 12 Jahre • Kohorte C: Patienten ≥ 12 Jahre ohne Hemmkörper 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorher-nachher-Vergleiche • Teilpopulation Kohorte A • Teilpopulation Kohorte B • Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien • Kohorte A 	
	HAVEN 2 (BH29992)	einarmige Studie zur Routineprophylaxe mit Emicizumab bei Patienten < 12 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • Vorher-nachher-Vergleich • Teilpopulation der HAVEN 2 • deskriptive Darstellung 	
	NIS: nichtinterventionelle Studie			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>demand“ behandelten Patienten wurden stratifiziert nach der Blutungsrate in den vorangegangenen 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9) im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Emicizumab (Arm A, $n = 35$) oder keine Prophylaxe (Arm B, $n = 18$). Die zuvor mit Prophylaxe kontinuierlich behandelten 49 Patienten wurden dem Arm C zugeteilt und erhielten Emicizumab. Patienten die vormals entweder prophylaktisch oder „on-demand“ mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, und vor Abschluss der Rekrutierung nicht mehr in die Arme A oder B bzw. C eingeschlossen werden konnten, wurden dem Arm D ($n = 7$) zugeteilt und mit Emicizumab behandelt (7).</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Wirksamkeit von Emicizumab evaluiert anhand der annualisierten Blutungsrate (ABR) behandelter Blutungen im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Arm A vs. Arm B), wobei Blutungen aufgrund von Operationen und Behandlungen nicht als Ereignis gewertet wurden. Nach 24 Wochen war der randomisierte Teil der Studie beendet. Die Patienten aus Arm B konnten danach auf eine Behandlung mit Emicizumab (Routineprophylaxe) wechseln und werden bis August 2018 beobachtet.</p> <p>Etwa die Hälfte der Patienten im Arm C ($n = 49$) war vor Aufnahme in die HAVEN-1-Studie in einer NIS (BH29768, $n = 24$) eingeschlossen (siehe Seite 10). Die dabei erfasste Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten wurde im intraindividuellen Vergleich der Prophylaxe mit Emicizumab gegenübergestellt. Sekundäre Endpunkte waren die ABR aller Blutungen, der Spontanblutungen, Gelenkblutungen und Zielgelenkblutungen. Zielgelenke wurden als große Gelenke (z. B. Hüfte, Ellbogen, Handgelenk, Schulter, Knie und Knöchel) definiert, in denen wiederholt Blutungen auftreten (\geq drei Blutungen im selben Gelenk über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Studienbeginn) Des Weiteren wurden die Reduktion der Anzahl an Blutungen (alle Blutungen, Spontanblutungen,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 119–156</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 15–17</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 119–156</p>	<p>re) mit Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentierten FVIII-Hemmkörpern mit hohem Titer (> 5 BE/ml) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen wurden. Sie bekamen entweder eine Prophylaxe mit aPCC/FEIBA (n = 17) oder eine Bedarfsbehandlung mit aPCC/FEIBA (n = 17). Nach sechs Monaten erfolgte eine Washout-Phase von drei Monaten, nach der je 14 Patienten auf das jeweils andere Behandlungsregime umgestellt wurden. Primärer Endpunkt war die Reduktion der ABR, sekundäre Endpunkte waren die Reduktion der Episoden von Zielgelenkblutungen bzw. von Gelenkblutungen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit (9).</p> <p>PROOF</p> <p>PROOF war eine offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in die Kinder und Erwachsene Patienten (≥ 4 bis ≤ 65 Jahre) mit Hämophilie A oder B und FVIII-Hemmkörpern mit hohem Titer (> 5 BE/ml) eingeschlossen wurden. Über zwölf Monate wurde dabei die Prophylaxe mit aPCC/FEIBA (n = 17) mit der Bedarfsbehandlung mit aPCC/FEIBA (n = 19) verglichen. Primärer Endpunkt war die Reduktion der ABR über einen Zeitraum von zwölf Monaten ± 14 Tage, sekundäre Endpunkte die ABR (Gelenkblutung, Zielgelenkblutung und anderer anatomischer Lokalisationen), Auftreten neuer Zielgelenke, Schmerzen, Beweglichkeit der Gelenke, hämostatische Wirksamkeit, der Gesamtverbrauch an FEIBA, die Anzahl benötigter Infusionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit (10).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12–13</p> <p>Dossier pU</p>	<p><u>Bewertung der vorgelegten Evidenz</u></p> <p>Direkter Vergleich</p> <p>Anhand der Daten der Studie HAVEN 1 erfolgt der direkte Vergleich zwischen der Prophylaxe mit Emicizumab und einer Bedarfsbehandlung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 4A, S. 73–112	<p>mit Bypassing-Präparaten (Arm A vs. Arm B).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG beantwortet dieser Vergleich nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung, da diese ausschließlich den Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten umfasst. Bedarfsbehandlung und Routineprophylaxe werden als eigenständige Therapieregime eingestuft. Deshalb wird der Argumentation des pU, dass die Bedarfsbehandlung in der Versorgungsrealität einen vergleichbaren Stellenwert zur Routineprophylaxe hat, nicht gefolgt.</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Für einen Vergleich der Wirksamkeit von zwei verschiedenen Arzneimitteln müssen grundsätzlich die Schwere der Erkrankung und das entsprechende Therapieregime vergleichbar sein. Auf den ersten Blick erscheint es daher nicht verständlich, weshalb der pU eine prophylaktische Gabe mit Emicizumab nur mit einer bedarfsorientierten Therapie mit Bypassing-Arzneimitteln direkt vergleicht. Es könnte angenommen werden, dass mit diesem Studienkonzept die Gefahr der Verzerrung dahingehend besteht, dass die Wirksamkeit von Emicizumab gerade bei den Patienten mit schwerer Hämophilie und Hemmkörper-Bildung, die eine prophylaktische Dauertherapie benötigen, nicht evaluiert wurde.</p> <p>Die AkdÄ möchte hierzu darauf hinweisen, dass bei genau diesen Patienten, für die aufgrund des hohen Inhibitor-Titers nur der Einsatz von Bypassing-Präparaten infrage kommt, der Unterschied zwischen einer On-demand-Therapie und einer kontinuierlichen Prophylaxe nur im Verabreichungsmodus der Bypassing-Präparate besteht. Eine klare Unterscheidung ist daher in der klinischen Praxis – auch aufgrund des häufigen Wechsels zwischen den Therapieregimen – nicht möglich.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ widerspricht daher der in der HAVEN-1-Studie vor-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 13–17</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 113–156</p>	<p>genommene Vergleich zwischen Emicizumab in der Routineprophylaxe und einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten nicht der vom G-BA vorgegebenen ZVT, da eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten nicht zwingend und ausschließlich aus einer langfristigen kontinuierlichen Gabe eines Bypassing-Präparates bestehen muss und im klinischen Alltag auch nicht so umgesetzt wird.</p> <p>Der Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines neuen Therapieprinzips bei Hemmkörper-Hämophilie mit dem bispezifischen, humanisierten monoklonalen Antikörper Emicizumab ist aus Sicht der AkdÄ klinisch relevant, weil erstmalig ein Wirkstoff vorliegt, der sowohl an den FIXa als auch an den FX bindet, letzteren dadurch aktiviert und so die FVIII-Wirkung nachahmt. Die Daten der HAVEN-1-Studie lassen daher die Interpretation zu, dass eine Emicizumab-Therapie einer Routineprophylaxe auf Basis einer On-demand-Therapie zur Blutungsprophylaxe überlegen ist. Diese Ergebnisse in Kombination mit den verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften und der subkutanen Gabe rechtfertigen aus Sicht der AkdÄ die Anerkennung eines patientenrelevanten Zusatznutzens.</p> <p>Daher ist es aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die Ergebnisse der Studie HAVEN 1 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.</p> <p>Indirekter Vergleich</p> <p>Für den Vergleich der Routineprophylaxe mit Emicizumab und einer Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten wurde vom pU ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkompator vorgelegt. Als Brückenkompator diente die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diese wurde in einem direkten Vergleich mit Emicizumab in der Studie HAVEN 1 verglichen sowie mit der Routineprophylaxe mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 560 271 667">IQWiG Dossier- bewertung, S. 13</p> <p data-bbox="147 730 271 837">IQWiG Dossier- bewertung, S. 16</p>	<p data-bbox="315 371 1252 469">Bypassing-Präparaten in den Studien PROOF und ProFEIBA. Aus diesem Studienpool erstellte der pU einen indirekten Vergleich zwischen Emicizumab und Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten.</p> <p data-bbox="315 491 1252 687">Das IQWiG stuft die vom pU für den indirekten Vergleich vorgelegten Daten als nicht geeignet ein, um einen Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der ZVT abzuleiten. Die eingeschlossenen Studien sind aus Sicht des IQWiG nicht ähnlich genug und zudem sind die Operationalisierungen der Blutungsereignisse nicht ausreichend beschrieben bzw. offensichtlich unterschiedlich.</p> <p data-bbox="315 710 1252 770">Für die fehlende Ähnlichkeit der Studien führt das IQWiG folgende Punkte auf:</p> <ul data-bbox="315 793 1252 1233" style="list-style-type: none"> • Deutliche Unterschiede bezüglich des Endpunkts Gelenkblutungen weisen auf einen erheblichen Unterschied bezüglich des Gelenkblutungsrisikos zwischen den Patienten der Emicizumab-Studie und denen der Studien mit ZVT hin. • Der Unterschied in den medianen jährlichen Blutungsraten deutet auf erhebliche Unterschiede im Basisrisiko der Patienten hin. • Nicht nachweisen lässt sich die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen aufgrund fehlender Daten zu den Patientencharakteristika, wie beispielsweise die Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose, zur vorherigen Therapie mit dem Ziel der Induktion einer Immuntoleranz, der Hemmkörper-Titer zu Baseline und die Anzahl der Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt. <p data-bbox="315 1256 584 1286"><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p data-bbox="315 1305 1252 1399">Das IQWiG geht von einer fehlenden Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme in der HAVEN-Studie sowie im indirekten Vergleich mit der PROOF- und ProFEIBA-Studie aus. Dementsprechend werden die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 18	<p>Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Als ein wesentlicher Punkt für die fehlende Vergleichbarkeit der einzelnen Behandlungsgruppen wird die unterschiedliche Häufigkeit der Blutungen angegeben. Hier wird jedoch die Rate der Blutungen in der Therapiephase bewertet. Da die Prophylaxe von Blutungen jedoch ein therapeutischer Effekt der Behandlung ist, kann deren Häufigkeit nicht als Indikator für die Krankheitsintensität in den einzelnen Behandlungsgruppen angesehen werden. Eine Beurteilung der Krankheitsintensität ist ausschließlich anhand der Blutungsrate in der Screeningphase möglich. Hierzu zeigen sich zwischen den Patienten der HAVEN-1-Studie und den Patienten der PROOF-Studie keine relevanten Unterschiede. Für die ProFEIBA-Studie liegen keine Angaben vor. Daher stimmt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG zu, dass die ProFEIBA-Studie zum indirekten Vergleich eher ungeeignet ist.</p> <p>Vorher-nachher-Vergleiche (intraindividuelle Vergleiche)</p> <p>Der pU legt zwei Vorher-nachher-Auswertungen zum Vergleich einer Routineprophylaxe mit Emicizumab mit einer Routineprophylaxe mit FEIBA vor und zieht dafür die Daten der Patienten heran, die an der NIS (BH29768) sowie an den Studien HAVEN 1 und HAVEN 2 teilgenommen haben.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG sind die vom pU vorgelegten Analysen nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Emicizumab abzuleiten, weil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pU nicht gewährleistet hat, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorlagen. In den HAVEN-Studien lagen kontrollierte Studienbedingungen vor, in der NIS nicht. • Aus den Studienunterlagen zur NIS BH29768 lässt sich aus Sicht des IQWiG entnehmen, dass ein großer Teil der vom pU betrachte- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 179</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 18–19</p>	<p>ten Teilpopulationen keine adäquate prophylaktische Behandlung mit FEIBA bezüglich einer adäquaten Dosierung und einer adäquaten Frequenz der Behandlung erhalten hat.</p> <p><u>Bewertung der AkdÄ</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die intraindividuellen Vorher-nachher-Vergleiche für die Nutzenbewertung durchaus klinisch relevant, da der Vergleich der Emicizumab-Routineprophylaxe mit einer vorherigen Bypassing-Routineprophylaxe erfolgt. Auch wenn in einer NIS definitionsgemäß andere Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung als in einer RCT vorliegen, weisen die Vergleiche auf deutliche Vorteile zugunsten der Routineprophylaxe mit Emicizumab hin.</p> <p>Anhand der annualisierten Blutungsraten der Patienten mit vorheriger Bypassing-Routineprophylaxe lässt sich beispielsweise zeigen, dass unter Emicizumab-Prophylaxe im Mittel nur 3,98 Blutungsereignisse pro Jahr (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,94–8,19) auftraten, im Vergleich dazu aber 25,2 Ereignisse unter der Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (95 % CI 18,06–35,22) (Arm C, HAVEN 1). Somit zeigt dieser intraindividuelle Vorher-nachher-Vergleich bei Erwachsenen und Jugendlichen eine signifikante Abnahme aller Blutungsepisoden (Inzidenzquotient (Rate Ratio, RR) 0,16; 95 % CI 0,07–0,34; $p < 0,0001$). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Emicizumab im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC/FEIBA zeigte sich für pädiatrische Patienten in der Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden um 84 % (RR 0,16; 95 % CI 0,07–0,36; $p < 0,0001$).</p> <p>Das IQWiG stellt hierzu in seiner Dossierbewertung fest, dass der Vorher-nachher-Vergleich nicht geeignet sei, weil nach den Unterlagen zur Studie BH29768 (Erfassung der Vorher-Therapie mit einem prophylak-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tischen Bypassing-Präparat) keine adäquate prophylaktische Behandlung erzielt worden sei. Das IQWiG bezieht sich auf unveröffentlichte Daten des pU, die nicht öffentlich verfügbar sind. Ob die prophylaktische Behandlung in der NIS in adäquater Dosierung und Frequenz durchgeführt worden ist, kann von der AkdÄ daher nicht beurteilt werden.</p>	
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG zieht für die Dossierbewertung keine Endpunkte heran, weil die vorgelegten Studien als methodisch ungeeignet zur Bewertung des Zusatznutzens eingestuft werden.</p>	
	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Durch die relativ kurze Studienlaufzeit und die relativ geringe Zahl an Patienten ist die Mortalität als Endpunkt zur Beurteilung der Therapiequalität ungeeignet, auch wenn die Mortalität von Hämophilie-A-Patienten mit Hemmkörpern im Vergleich zu den Patienten ohne Hemmkörper geringfügig erhöht ist. Durch die heute verfügbare Therapie der Hämophilie (bedarfsorientierte Gabe bzw. prophylaktische Gabe von Gerinnungsfaktoren, Bypassing-Therapie bei Hemmkörpern und schweren akuten Blutungen) gelingt es zudem auch bei schwerer Hämophilie A, alle Patienten am Leben zu erhalten. Somit ist die Mortalität kein gut geeigneter patientenorientierter Endpunkt bei dieser Erkrankung.</p> <p>Ein Studienpatient entwickelte im Langzeitverlauf (nach 238 Tagen) in der HAVEN-1-Studie fünf Tage nach der Gabe von Emicizumab eine rektale Blutung und wurde deswegen über vier Tage mit aPCC behandelt. Die Blutung konnte nicht dauerhaft gestoppt werden, eine isolierte</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 73–83</p>	<p>Blutungsquelle konnte nicht gefunden werden und der Patient verstarb schließlich an den Folgen der rektalen Blutung (7).</p> <p>Morbidität</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind relevante Blutungen, die eine medikamentöse Behandlung (Bypassing-Therapie) erforderlich machen, als gut gewählte – weil valide – Endpunkte der Studien HAVEN 1 und HAVEN 2 einzustufen.</p> <p>Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie HAVEN 1 zum Vergleich einer Emicizumab-Prophylaxe (Arm A) und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm B) nach 24 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikante Reduktion der ABR behandelter Blutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR aller Blutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR der behandelten Spontanblutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR der Gelenkblutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab • statistisch signifikante Reduktion der ABR der Zielgelenkblutungen <i>zugunsten</i> von Emicizumab 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<p>Tabelle 3 Ergebnisse der Studie HAVEN 1 (ITT-Auswertung, nach 24 Wochen; Datenschnitt: 25.10.2016)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 453 521 592">Endpunkte</th> <th data-bbox="521 453 745 592">Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 35)</th> <th data-bbox="745 453 969 592">Arm B keine Prophyla- xe (n = 18)</th> <th data-bbox="969 453 1245 592">Reduktion (Arm A vs. Arm B) RR (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 592 1245 632"><i>Behandelte Blutungen</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 632 521 735">ABR (95 % CI)</td> <td data-bbox="521 632 745 735">3,22 (1,91–5,43)</td> <td data-bbox="745 632 969 735">26,23 (14,26–48,25)</td> <td data-bbox="969 632 1245 735">88 % 0,12 (0,06–0,27) p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 735 1245 775"><i>Alle Blutungen</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 775 521 879">ABR (95 % CI)</td> <td data-bbox="521 775 745 879">6,05 (3,99–9,17)</td> <td data-bbox="745 775 969 879">30,79 (18,52–51,20)</td> <td data-bbox="969 775 1245 879">80 % 0,20 (0,10–0,38) p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 879 1245 919"><i>Behandelte spontane Blutungen</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 919 521 1023">ABR (95 % CI)</td> <td data-bbox="521 919 745 1023">1,33 (0,79–2,26)</td> <td data-bbox="745 919 969 1023">18,10 (11,17–29,33)</td> <td data-bbox="969 919 1245 1023">93 % 0,07 (0,04–0,15) p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 1023 1245 1062"><i>Gelenkblutungen</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1062 521 1166">ABR (95 % CI)</td> <td data-bbox="521 1062 745 1166">0,91 (0,33–2,48)</td> <td data-bbox="745 1062 969 1166">8,14 (2,54–26,08)</td> <td data-bbox="969 1062 1245 1166">89 % 0,11 (0,02–0,52) p = 0,0052</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 1166 1245 1206"><i>Blutungen in Zielgelenken</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1206 521 1310">ABR (95 % CI)</td> <td data-bbox="521 1206 745 1310">0,31 (0,03–0,58)</td> <td data-bbox="745 1206 969 1310">6,20 (2,11–18,26)</td> <td data-bbox="969 1206 1245 1310">95 % 0,05 (0,01–0,25) p = 0,0002</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 1310 1245 1385">ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall; RR: Inzidenzquotient (Rate Ratio).</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 35)	Arm B keine Prophyla- xe (n = 18)	Reduktion (Arm A vs. Arm B) RR (95 % CI)	<i>Behandelte Blutungen</i>				ABR (95 % CI)	3,22 (1,91–5,43)	26,23 (14,26–48,25)	88 % 0,12 (0,06–0,27) p < 0,0001	<i>Alle Blutungen</i>				ABR (95 % CI)	6,05 (3,99–9,17)	30,79 (18,52–51,20)	80 % 0,20 (0,10–0,38) p < 0,0001	<i>Behandelte spontane Blutungen</i>				ABR (95 % CI)	1,33 (0,79–2,26)	18,10 (11,17–29,33)	93 % 0,07 (0,04–0,15) p < 0,0001	<i>Gelenkblutungen</i>				ABR (95 % CI)	0,91 (0,33–2,48)	8,14 (2,54–26,08)	89 % 0,11 (0,02–0,52) p = 0,0052	<i>Blutungen in Zielgelenken</i>				ABR (95 % CI)	0,31 (0,03–0,58)	6,20 (2,11–18,26)	95 % 0,05 (0,01–0,25) p = 0,0002	ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall; RR: Inzidenzquotient (Rate Ratio).				
Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich (n = 35)	Arm B keine Prophyla- xe (n = 18)	Reduktion (Arm A vs. Arm B) RR (95 % CI)																																															
<i>Behandelte Blutungen</i>																																																		
ABR (95 % CI)	3,22 (1,91–5,43)	26,23 (14,26–48,25)	88 % 0,12 (0,06–0,27) p < 0,0001																																															
<i>Alle Blutungen</i>																																																		
ABR (95 % CI)	6,05 (3,99–9,17)	30,79 (18,52–51,20)	80 % 0,20 (0,10–0,38) p < 0,0001																																															
<i>Behandelte spontane Blutungen</i>																																																		
ABR (95 % CI)	1,33 (0,79–2,26)	18,10 (11,17–29,33)	93 % 0,07 (0,04–0,15) p < 0,0001																																															
<i>Gelenkblutungen</i>																																																		
ABR (95 % CI)	0,91 (0,33–2,48)	8,14 (2,54–26,08)	89 % 0,11 (0,02–0,52) p = 0,0052																																															
<i>Blutungen in Zielgelenken</i>																																																		
ABR (95 % CI)	0,31 (0,03–0,58)	6,20 (2,11–18,26)	95 % 0,05 (0,01–0,25) p = 0,0002																																															
ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall; RR: Inzidenzquotient (Rate Ratio).																																																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 255–264</p>	<p>Die Interimsanalysen der HAVEN-2-Studie, die vom pU bereits für die Zulassung von Emicizumab vorgelegt worden waren, zeigten, dass bei wöchentlicher Gabe von Emicizumab bei 87 % der pädiatrischen Patienten keine behandlungsbedürftige Blutung auftrat (8).</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pU die Daten der Interimsanalyse zum 29.01.2018 vor.</p> <p>Tabelle 4: HAVEN-2-Studie (Datenschnitt: 29.01.2018)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Endpunkte</th> <th style="text-align: center;">ABR (95 % CI) n = 63</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelte Blutungen</td> <td style="text-align: center;">0,31 (0,16–0,57)</td> </tr> <tr> <td>Alle Blutungen</td> <td style="text-align: center;">3,65 (2,18–6,09)</td> </tr> <tr> <td>Behandelte Spontanblutungen</td> <td style="text-align: center;">0,07 (0,02–0,21)</td> </tr> <tr> <td>Behandelte Gelenkblutungen</td> <td style="text-align: center;">0,16 (0,07–0,37)</td> </tr> <tr> <td>Behandelte Blutungen in Zielgelenken</td> <td style="text-align: center;">0,09 (0,01–0,61)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	ABR (95 % CI) n = 63	Behandelte Blutungen	0,31 (0,16–0,57)	Alle Blutungen	3,65 (2,18–6,09)	Behandelte Spontanblutungen	0,07 (0,02–0,21)	Behandelte Gelenkblutungen	0,16 (0,07–0,37)	Behandelte Blutungen in Zielgelenken	0,09 (0,01–0,61)	ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall		
Endpunkte	ABR (95 % CI) n = 63															
Behandelte Blutungen	0,31 (0,16–0,57)															
Alle Blutungen	3,65 (2,18–6,09)															
Behandelte Spontanblutungen	0,07 (0,02–0,21)															
Behandelte Gelenkblutungen	0,16 (0,07–0,37)															
Behandelte Blutungen in Zielgelenken	0,09 (0,01–0,61)															
ABR: annualisierte Blutungsrate; CI: Konfidenzintervall																
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 84–96</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wichtige sekundäre Endpunkte, die einen signifikanten Vorteil <i>zugunsten</i> von Emicizumab zeigen.</p> <p>Tabelle 5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand in der HAVEN-1-Studie (ITT-Auswertung, nach 24 Wochen; Datenschnitt: 25.10.2016)</p>															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 419 548 584">Endpunkte</th> <th data-bbox="548 419 781 584">Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="781 419 1014 584">Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="1014 419 1247 584">Effekt Arm A vs. Arm B (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 584 1247 651"><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des Fragebogens Haem-A-QoL; nur Patienten ab 18 Jahre)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 651 548 775">Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 7 Punkte</td> <td data-bbox="548 651 781 775">20/31 (64,5)</td> <td data-bbox="781 651 1014 775">1/16 (6,3)</td> <td data-bbox="1014 651 1247 775">RR = 10,32 (1,52–70,10) p = 0,0169</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 775 548 938">Gesamtwert: Adjustierter Mittelwert (Woche 25, AN-COVA)</td> <td data-bbox="548 775 781 938">25/27 26,47</td> <td data-bbox="781 775 1014 938">14/16 47,50</td> <td data-bbox="1014 775 1247 938">MWD = -14,01 (-22,45 bis - 5,56) p = 0,0019</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 938 1247 976"><i>Gesundheitszustand (anhand des Fragebogens EQ-5D-VAS)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 976 548 1098">Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte</td> <td data-bbox="548 976 781 1098">17/35 (48,6)</td> <td data-bbox="781 976 1014 1098">5/18 (27,8)</td> <td data-bbox="1014 976 1247 1098">RR = 1,75 (0,77–3,97) p = 0,1812</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1098 548 1228">Adjustierter Mittelwert (Woche 25, AN-COVA)</td> <td data-bbox="548 1098 781 1228">29/31 83,80</td> <td data-bbox="781 1098 1014 1228">16/18 76,44</td> <td data-bbox="1014 1098 1247 1228">MWD = 9,72 (1,82–17,62) p = 0,0171</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 1228 1247 1348">CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-VAS: EuroQoL Five-Dimension-Five Levels, visuelle Analogskala; Haem-A-QoL: Haemophilia-A-specific Quality of Life; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RR: relatives Risiko</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effekt Arm A vs. Arm B (95 % CI)	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des Fragebogens Haem-A-QoL; nur Patienten ab 18 Jahre)</i>				Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 7 Punkte	20/31 (64,5)	1/16 (6,3)	RR = 10,32 (1,52–70,10) p = 0,0169	Gesamtwert: Adjustierter Mittelwert (Woche 25, AN-COVA)	25/27 26,47	14/16 47,50	MWD = -14,01 (-22,45 bis - 5,56) p = 0,0019	<i>Gesundheitszustand (anhand des Fragebogens EQ-5D-VAS)</i>				Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	17/35 (48,6)	5/18 (27,8)	RR = 1,75 (0,77–3,97) p = 0,1812	Adjustierter Mittelwert (Woche 25, AN-COVA)	29/31 83,80	16/18 76,44	MWD = 9,72 (1,82–17,62) p = 0,0171	CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-VAS: EuroQoL Five-Dimension-Five Levels, visuelle Analogskala; Haem-A-QoL: Haemophilia-A-specific Quality of Life; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RR: relatives Risiko				
Endpunkte	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effekt Arm A vs. Arm B (95 % CI)																															
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des Fragebogens Haem-A-QoL; nur Patienten ab 18 Jahre)</i>																																		
Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 7 Punkte	20/31 (64,5)	1/16 (6,3)	RR = 10,32 (1,52–70,10) p = 0,0169																															
Gesamtwert: Adjustierter Mittelwert (Woche 25, AN-COVA)	25/27 26,47	14/16 47,50	MWD = -14,01 (-22,45 bis - 5,56) p = 0,0019																															
<i>Gesundheitszustand (anhand des Fragebogens EQ-5D-VAS)</i>																																		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	17/35 (48,6)	5/18 (27,8)	RR = 1,75 (0,77–3,97) p = 0,1812																															
Adjustierter Mittelwert (Woche 25, AN-COVA)	29/31 83,80	16/18 76,44	MWD = 9,72 (1,82–17,62) p = 0,0171																															
CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-VAS: EuroQoL Five-Dimension-Five Levels, visuelle Analogskala; Haem-A-QoL: Haemophilia-A-specific Quality of Life; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RR: relatives Risiko																																		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
Dossier pU Modul 4A, S. 97–99	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>In der HAVEN-1-Studie traten in den 24 Wochen des Hauptstudienteils bei 29 (85,3 %) der Patienten im Emicizumab-Arm und bei neun (50 %) Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse (UE) jeglicher Art und Schwere auf, die zu einem statistisch signifikanten Unterschied <i>zuungunsten</i> der Behandlung mit Emicizumab führten. Die Differenz beruht laut pU auf dem Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei acht (23,5 %) Patienten im Emicizumab-Arm auftraten, und bei keinem Patienten im Kontrollarm. Dies ist aus Sicht der AkdÄ aufgrund der subkutanen Gabe von Emicizumab nachvollziehbar. Weitere signifikante Unterschiede traten nicht auf (Tabelle 6).</p> <p>Tabelle 6: UE in der HAVEN-1-Studie</p> <table border="1" data-bbox="315 823 1240 1289"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 823 533 991">UE</th> <th data-bbox="533 823 768 991">Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="768 823 1003 991">Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="1003 823 1240 991">Effekt Arm A vs. Arm B OR (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 991 533 1058">alle UE</td> <td data-bbox="533 991 768 1058">29/34 (85,3)</td> <td data-bbox="768 991 1003 1058">9/18 (50,0)</td> <td data-bbox="1003 991 1240 1058">5,80 (1,54–21,81)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1058 533 1125">UE ≥ Grad 3 CTCAE</td> <td data-bbox="533 1058 768 1125">3/34 (8,8)</td> <td data-bbox="768 1058 1003 1125">4/18 (22,2)</td> <td data-bbox="1003 1058 1240 1125">0,34 (0,07–1,72)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1125 533 1192">SUE</td> <td data-bbox="533 1125 768 1192">4/34 (11,8)</td> <td data-bbox="768 1125 1003 1192">4/18 (22,2)</td> <td data-bbox="1003 1125 1240 1192">0,47 (0,10–2,14)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1192 533 1289">UE die zum Therapieabbruch führten</td> <td data-bbox="533 1192 768 1289">2/34 (5,9)</td> <td data-bbox="768 1192 1003 1289">0/18 (0,0)</td> <td data-bbox="1003 1192 1240 1289">n. b.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 1289 1240 1374">CI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere UE</p>	UE	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effekt Arm A vs. Arm B OR (95 % CI)	alle UE	29/34 (85,3)	9/18 (50,0)	5,80 (1,54–21,81)	UE ≥ Grad 3 CTCAE	3/34 (8,8)	4/18 (22,2)	0,34 (0,07–1,72)	SUE	4/34 (11,8)	4/18 (22,2)	0,47 (0,10–2,14)	UE die zum Therapieabbruch führten	2/34 (5,9)	0/18 (0,0)	n. b.	
UE	Arm A Emicizumab 1 x wöchentlich Patienten mit Ereignis n/N (%)	Arm B keine Prophylaxe Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effekt Arm A vs. Arm B OR (95 % CI)																			
alle UE	29/34 (85,3)	9/18 (50,0)	5,80 (1,54–21,81)																			
UE ≥ Grad 3 CTCAE	3/34 (8,8)	4/18 (22,2)	0,34 (0,07–1,72)																			
SUE	4/34 (11,8)	4/18 (22,2)	0,47 (0,10–2,14)																			
UE die zum Therapieabbruch führten	2/34 (5,9)	0/18 (0,0)	n. b.																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei drei Patienten entwickelte sich in der Studie HAVEN 1 eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und bei zwei anderen Patienten je ein thrombotisches Ereignis (Sinus-cavernosus-Thrombose und oberflächliche Thrombophlebitis begleitet von Hautnekrose), jeweils in Verbindung mit der mehrfachen Gabe von aPCC zur Behandlung einer Durchbruchblutung (11). Bei zwei der Patienten mit TMA, die als Bypassing-Präparat auch rekombinanten FVIIa bekamen, traten keine thrombotischen Ereignisse nach der Behandlung mit rekombinatem FVIIa allein auf. Aledort et al. weisen zurecht in einem Leserbrief darauf hin, dass keine TMA-Fälle in der Prophylaxe mit aPCC/FEIBA bei mehr als 40 Jahre praktischer Erfahrung damit aufgetreten sind, auch nicht bei der kombinierten sequenziellen Verwendung von FEIBA und rekombinatem FVIIa. Daher wird vermutet, dass das Risiko für TMA durch neue, unbekannte Wechselwirkungen zwischen Emicizumab und aPCC/FEIBA bedingt wird (12). Ein Patient, der eine TMA entwickelte, verstarb nicht an Folgen der TMA, sondern letztlich an einer nicht beherrschbaren rektalen Blutung trotz mehrmaliger Gabe von rekombinatem FVIIa (7;11). Da nur FEIBA und rekombinanter FVIIa für die Behandlung akuter Blutungen bei Hämophilie A mit Hemmkörpern zur Verfügung stehen, und der Erfolg dieser Bypassing-Therapie oft unvorhersehbar ist, wie diese tödliche Blutung beweist, muss das TMA-Risiko gründlich erforscht werden, um Behandlungsstrategien bei Durchbruchblutungen bei Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, zu entwickeln (12).</p> <p>Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ zu. Aus Sicht der AkdÄ fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab, so dass eine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles nicht möglich ist. Auch ist der Metabolismus von Emicizumab noch nicht vollständig untersucht. Dies ist aber für einen IgG4-basierten Antikörper zwingend erforderlich, da IgG4-vermittelte Autoimmunerkrankungen mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	variabler klinischer Präsentation wie beispielsweise Autoimmunpankreatitis, IgG4-assoziierte Hepatitis und Cholangiopathie und Mikulicz-Syndrom bekannt sind (13).	
	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Emicizumab wurde im Februar 2018 anhand der Daten der HAVEN-1- und der HAVEN-2-Studie zugelassen. Diese vorläufigen Daten zeigten eine signifikante Reduktion der behandlungsbedürftigen Blutungen durch die prophylaktische wöchentliche Gabe von Emicizumab bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern mit hohem Titer im Vergleich zur On-demand-Therapie mit Bypassing-Präparaten. Auch wurde dadurch eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes erzielt. Kinder unter 12 Jahren scheinen auch von der Prophylaxe mit Emicizumab zu profitieren. In der Studie HAVEN 2 hatten 87 % unter Emicizumab keine behandlungsbedürftige Blutung und 34,8 % gar keine Blutung. Emicizumab erscheint damit als eine gut geeignete, <i>subkutan</i> zu verabreichende Alternative zur intravenösen Therapie mit FVIII-Konzentraten und FVIII-Bypassing-Präparaten, sodass die AkdÄ hier von einem Zusatznutzen ausgeht.</p> <p>In der Bewertung der mit Emicizumab erzielten Studienergebnisse und des gewählten Studiendesigns müssen aus Sicht der AkdÄ die pharmakologischen Eigenschaften von Emicizumab einbezogen werden. Der bispezifische monoklonale Antikörper, der die FVIII-Wirkung nachahmt, ist ein interessantes neues Therapieprinzip, mit durchaus vorhandenem Potenzial für einen patientenrelevanten Zusatznutzen im Vergleich zur üblichen Behandlung von Hämophilie A mit Hemmkörpern. Eine Unterscheidung zwischen einer Dauerprophylaxe und einer Prophylaxe/Therapie „on-demand“ ist mit Emicizumab nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies stellt im klinischen Alltag einen erheblichen Vorteil des Wirkstoffs dar. Dementsprechend widerspricht ein Vergleich von Emicizumab mit einem Behandlungsarm, der eine On-demand-Behandlung mit Bypassing-Präparaten vorsieht, nicht der durch den G-BA vorgegebenen Fragestellung und ZVT.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist auch zu bedenken, dass mit Emicizumab erstmalig ein neues Therapieprinzip zur Behandlung der Hämophilie A mit Hemmkörpern zur Verfügung steht, das eine Möglichkeit für Patienten mit schwerer Hämophilie und Hemmkörpern bietet, mit einer einmal wöchentlichen subkutanen Gabe statt mit der mehrfach wöchentlichen (z. T. auch täglichen) intravenösen Bypassing-Präparategabe behandelt zu werden. Dieser besonders relevante Vorteil von Emicizumab begründet aus Sicht der AkdÄ einen patientenrelevanten Zusatznutzen.</p> <p>Der Zusatznutzen von Emicizumab ist daher aus Sicht der AkdÄ im Vergleich zur ZVT belegt. Aufgrund der vorgelegten Daten und unter Berücksichtigung des klinischen Versorgungsalltags der sehr heterogenen Patientenpopulation stuft die AkdÄ das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens liegt aus Sicht der AkdÄ – insbesondere aufgrund der signifikanten Ergebnisse der Studie HAVEN 1 – ein Hinweis vor.</p> <p>Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt insbesondere aufgrund der fehlenden Langzeitdaten zur Sicherheit und Immunogenität von Emicizumab nicht möglich. Daher empfiehlt die AkdÄ eine Befristung des Beschlusses auf zwei Jahre, um nach systematischer Generierung, Einreichung und Bewertung solcher Daten eine genauere Quantifizierung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u> Aus Sicht der AkdÄ besteht für Emicizumab für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM et al.: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G: The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; 388: 187-197.
3. <https://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-deutsches-haemophileregister-node.html>. Letzter Zugriff: 18. Juli 2018.
4. Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al.: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013; 160: 153-170.
5. Roche Pharma AG: Fachinformation "Hemlibra® 30 mg/ml Injektionslösung, Hemlibra® 150 mg/ml Injektionslösung". Stand: März 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2018-04-01-D-348 Emicizumab: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2365/2018-04-01_Information-zVT_Emicizumab-D-348.pdf. Stand: Dezember 2017.
7. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-818.
8. European Medicines Agency (EMA): Hemlibra® - Emicizumab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004406/WC500244745.pdf (letzter Zugriff: 18. Juli 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000, EMA/88475/2018. London, 25. Januar 2018.
9. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B et al.: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; 365: 1684-1692.
10. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O 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: 65-72.
11. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2017; 377: 809-818.
12. Aledort LM, Ewenstein BM: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 2193.
13. Kleger A, Seufferlein T, Wagner M et al.: IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 128-135.