



Gesellschaft für Thrombose- und  
Hämostaseforschung e.V.

Geschäftsstelle Hannover

Feodor-Lynen-Str. 5 • 30625 Hannover  
Tel. 0511.532 8488  
Fax: 0511 532 4147  
mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel. 030.27 87 60 89 - 0  
Fax: 030.27 87 60 89 - 18  
info@dgho.de

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

23. Juli 2018

**Gemeinsame Stellungnahme  
der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und  
der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

## **Emicizumab**

**veröffentlicht am 2. Juli 2018**

**Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348**

**IQWiG Bericht Nr. 642**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Emicizumab (Hemlibra®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
    4. 3. 3. Lebensqualität
    4. 3. 4. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra®) ist das fünfte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels für die Therapie und Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A, das erste für Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII(FVIII)-Hemmkörpern. Emicizumab ist zugelassen zur Prävention oder zur Reduktion von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, die inhibitorische Faktor VIII-Antikörper entwickelt haben und damit nicht effektiv mit Faktor VIII-Gerinnungsfaktorenkonzentraten behandelt werden können. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate in höherer Dosis festgelegt, alternativ FVIII-Präparate mit Bypassing-Aktivität. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Emicizumab**

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	FVIII-Präparate in höherer Dosierung oder mit Bypassing-Aktivität	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Emicizumab gehört zu einer neuen Substanzklasse von Arzneimittel zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie A, die einen Inhibitor gegen Faktor VIII entwickelt haben.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Prophylaxe mit FVIII-Bypass-Produkten. Diese ist allerdings wenig effektiv und für die Patienten aufwändig.
- Emicizumab führt in einer randomisierten Studie mit 53 Patienten (2:1 Randomisierung) gegenüber einem Kontrollarm ohne Prophylaxe zu einer Senkung der annualisierten Blutungsrate. Die erzielten Ergebnisse sind denen aus Kohorten nicht-randomisierter Patienten vergleichbar.
- Die Nebenwirkungsrate ist niedrig.
- Vorteile von Emicizumab liegen in der subkutanen Gabe und in einer Verbesserung der Compliance.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten erheblich von der Methodik der Nutzenbewertung. Alle bisher eingereichten Dossiers zu neuen FVIII-Präparaten waren unvollständig für eine Nutzenbewertung. Dies trifft auch auf Emicizumab zu. Erforderlich sind Daten einer randomisierten Studie im Vergleich zu einer Prophylaxe nach dem Versorgungsstandard.

## 2. Einleitung

Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1].

Für das Jahr 2016 wurden bisher 3.619 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 60,5%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten.

Im Deutschen Hämophilie-Register werden auch die Patienten mit Hemmkörper-Aktivität erfasst. Der Anteil bei den Kindern und Jugendlichen lag im Jahr 2016 bei 6,4%, davon 72% mit hohem Hemmkörpertiter. Bei den Erwachsenen lag der Anteil mit Hemmkörper-Aktivität bei 4,2%, der relative Anteil mit hohem Hemmkörpertiter bei 35% [2].

### 3. Stand des Wissens

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate zur Verfügung. In beiden Gruppen gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von  $\geq 90\%$  zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%. Einige Inhibitoren bilden sich spontan zurück, andere können zum Krankheitsbild der Hemmkörper-Hämophilie führen und erfordern aufwändige Maßnahmen zur Induktion einer Immuntoleranz [6]. In der Regel entwickeln sich die Antikörper in den ersten 50 Expositionstagen mit Faktor VIII in einem Alter von 12 Monaten. In einer aktuellen, randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [7], allerdings haben jedes Faktor VIII-Konzentrat und jeder Patient ein individuelles Risiko.

In der Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern bestehen verschiedene Therapieoptionen:

- Aktueller Therapiestandard in Deutschland ist die Immuntoleranztherapie (ITT). Dazu erhalten die Patienten, die einen hochtitrigen Hemmkörper entwickelt haben, Faktor VIII in hohen Dosierungen (2x 100 IE Faktor VIII/kg Körpergewicht/Tag; Bonn-Protokoll). Die Erfolgsrate liegt bei 70 -80%. Blutungen im Rahmen der ITT werden mit Faktor VIII-Bypass-Produkten therapiert. Diese Therapie ist extrem aufwändig für die Eltern der in der Regel 1 bis 2 -jährigen Patienten.
- Bei niedrig-titrigem Hemmkörper: Prophylaxe mit FVIII-Produkten. Zur Effektivität dieses Ansatzes gibt es keine größeren Studien; es gibt auch nur sehr wenige Patienten mit dauerhaft niedrig-titrigem Hemmkörpern, da diese meist entweder transient sind oder zu hochtitrigen Hemmkörpern werden.
- Für alle anderen Patienten vor und während einer ITT oder nach erfolgloser ITT: Prophylaxe mit Bypass-Produkten. Diese überbrücken die Funktion von FVIIIa und induzieren eine effektive Blutgerinnung auch ohne FVIII. Zugelassen ist FEIBA. Es führt bei Patienten mit >6 Blutungen pro

Jahr zu einer Reduktion der Blutungsrate um ca. 60% [8]. Dafür sind durchgehend 3 Injektionen pro Woche erforderlich. Für einen Patienten mit weniger als 6 Blutungen gibt es keine Daten und wahrscheinlich auch keinen Effekt. Weil diese Form der Prophylaxe nicht überzeugend funktioniert und für Patienten sehr belastend ist, wird sie oft gar nicht angewandt [9]. Die Kombination von Emicizumab mit aktiviertem Prothrombinkomplex (FEIBA) kann zu einer thrombotischen Mikroangiopathie führen. Dieser Effekt scheint dosisabhängig zu sein. Eine Therapie akuter Blutungen mit FEIBA unter der Therapie mit Emicizumab sollte vermieden werden.

Die Weiterentwicklung der Therapieoptionen für Hämophilie-Patienten hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Es wurden mehrere Präparate mit längerer Halbwertszeit entwickelt und auch in Deutschland zugelassen. Sie erlauben eine Verlängerung der Injektionsintervalle und können Compliance sowie Lebensqualität der Betroffenen verbessern.

Ein kausaler Ansatz ist die Gentherapie. Nach früheren, wenig wirksamen bzw. zu toxischen Ansätzen wurde kürzlich der erfolgreiche und nachhaltige Gentransfer sowohl bei Patienten mit Hämophilie A als auch bei Patienten mit Hämophilie B publiziert. Bis diese Optionen als wirksam und sicher für alle Hämophilie-Patienten eingestuft werden können, sind weitere innovative Ansätze erforderlich.

Dazu gehört die Entwicklung des bispezifischen Antikörpers Emicizumab. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. In einer Phase I/II Studie mit 18 Patienten wurde Emicizumab einmal wöchentlich subkutan injiziert. Emicizumab führte zu einer deutlichen Senkung der Blutungsraten, sowohl bei Patienten ohne als auch bei Patienten mit FVIII-Inhibitoren [10]. Daten der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Basis der Daten ist die Publikation im New England Journal of Medicine [11]. Die Daten zur dritten Gruppe (Arm D) sind dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entnommen.

**Tabelle 2: Wirksamkeit von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern**

Studie	Patienten	N <sup>1</sup>	Kontrolle <sup>2</sup>	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate <sup>3</sup>	
					alle	behandelt
HAVEN 1 [12, Dossier]	Alter ≥12 Jahre Hemmkörper >5BE <sup>4</sup>	53	keine Prophylaxe	Emicizumab 1x/Woche	28,3 vs 5,5 <sup>5</sup> 0,20 <sup>6</sup> p <0,0001	23,3 vs 2,9 0,13 p <0,0001
	vormals unter Prophylaxe mit Bypass-Produkten	49		Emicizumab 1x/Woche	6,5	5,1
	vormals unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypass-Produkten	11		Emicizumab 1x/Woche	2,83	2,22

<sup>1</sup>N – Anzahl Patienten, <sup>2</sup>Therapie bei Bedarf; <sup>3</sup>Basis ist die Berechnung der täglichen Blutungsrate mittels eines negativen Binomialregressions-Modells, umgerechnet auf die annualisierte Blutungsrate; <sup>4</sup>Bethesda-Einheiten; <sup>5</sup> **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>6</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

#### 4. Dossier und Bewertung von Emicizumab

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate in höherer Dosis festgelegt, alternativ FVIII-Präparate mit Bypassing-Aktivität. Eine Therapie mit Faktor VIII-Präparaten ist nur bei der geringen Anzahl von Patienten mit niedrig-titrigen Hemmkörpern effektiv. Die Faktor VIII-Konzentrate werden bei Patienten mit einem Hemmkörper primär zur ITT und nicht zur Blutungsprophylaxe eingesetzt. Diese muss bei allen hochtitrigen Hemmkörpern mit Bypass-Produkten erfolgen. Nur diese Vergleichstherapie entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Allerdings ist die Prophylaxe mit Bypass-Produkten deutlich weniger effektiv als eine Prophylaxe mit Faktor VIII-Konzentraten bei Patienten ohne einen Hemmkörper.

## 4. 2. Studien

Basis des Dossiers sind die beiden Studien HAVEN 1 und HAVEN 2. HAVEN 1 ist eine nicht-verblindete, nicht-Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zwischen dem Emizumab- und einem Kontrollarm. Patienten im Kontrollarm wurden bei Bedarf behandelt. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Emicizumab-Arms. Patienten im Kontrollarm konnten in einer späteren Phase auch mit Emicizumab behandelt werden. Diese Patienten sind in der Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Daten aus HAVEN 1 sind in einem Peer-Review-Journal publiziert [10]. Die Studie wurde unter Leitung eines deutschen Hämostaseologen durchgeführt.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind sowohl Daten aus dem randomisierten und dem nicht-randomisierten Teil von HAVEN 1 als auch aus der nicht-randomisierten Studie HAVEN 2 aufgenommen.

## 4. 3. Endpunkte

### 4. 3. 1. Mortalität

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-A-Patienten.

### 4. 3. 2. Morbidität

Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie A sind

- die Verhütung von Blutungen
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen
- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Im randomisierten Teil von HAVEN 1 ist die Prophylaxe mit Emicizumab statistisch signifikant besser als die Bedarfsbehandlung mit herkömmlichen Produkten im Kontrollarm. Das betrifft sowohl die Rate aller Blutungen als auch die Rate behandelter Blutungen. Die unter Emicizumab erreichte Senkung der annualisierten Blutungsraten liegt im Bereich anderer effektiver FVIII-Präparate.

### 4. 3. 3. Lebensqualität

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS, die Lebensqualität mittels des Fragebogens Haem-A-QoL erfasst. Im EQ-5D-VAS zeigte sich eine Verbesserung im intraindividuellen Vergleich zum Ausgangsbefund. Im randomisierten Vergleich zeigte sich im Haem-A-QoL ein signifikanter Unterschied zugunsten des Emicizumab-Arms im Vergleich zur Kontrolle.

#### **4. 3. 4. Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. Am häufigsten traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf (15%). Weitere Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (12%), Fatigue (6%), Infektionen der oberen Atemwege (9%) und Arthralgie (6%).

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht wurde ohne medizinisch-fachliche Berater erstellt.

### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Emicizumab ist ein spannendes, neues Präparat. Es überbrückt die defiziente FVIII-Produktion in der Gerinnungskaskade mittels eines bispezifischen Antikörpers. Damit ist eine Alternative zu anderen Bypassing-Strategien gegeben. Die einmal wöchentliche Gabe ist relativ komfortabel im Vergleich zur bisher erforderlichen intravenösen Therapie und Prophylaxe.

Die annualisierte Blutungsrate unter Emicizumab ist niedrig, die Nebenwirkungsrate gering.

Schwierig ist die Beurteilung des Zusatznutzens von Emicizumab. Standard in der evidenzbasierten Medizin ist die Durchführung von Phase-III-Studien. In der Hämophilie-Therapie hat sich aufgrund der Anforderungsbestimmungen der Zulassungsbehörden eine andere „Kultur“ entwickelt. Die Anforderungen der Zulassungsbehörden an neue Gerinnungsprodukte sehen den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit an definierten, relativ kleinen Patientenpopulationen vor. Diese Anforderungen unterscheiden sich grundsätzlich von den methodischen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung. Das führt im Emicizumab-Dossier zu einem verschachtelten, auch verwirrenden Nebeneinander der kleinen randomisierten Studie innerhalb von HAVEN 1 mit ihren Armen A und B und zusätzlich behandelten Patienten aus nicht-randomisierten und nicht-interventionellen Studien und Studienarmen. Daraus resultieren auch abweichende Ergebnisdarstellungen in der Publikation von HAVEN 1 und im Dossier. Diese Abweichungen stellen die Wirksamkeit von Emicizumab nicht in Frage.

Grundsätzlich ist allerdings die Konzeption des Kontrollarms in der randomisierten Studie zu diskutieren. Hier wurde eine Gruppe von Patienten zum Zweck der Studie nicht mit dem therapeutischen Standard behandelt. Das hat zu einer signifikanten Blutungsrate und zu einer schlechteren Lebensqualität im Kontrollarm geführt. Erforderlich ist eine randomisierte Prophylaxe-Studie zum Vergleich von Emicizumab mit FEIBA.

### **6. Literatur**

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 5. 6. 2018. <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html>

3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: [17687129](#)
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](#)
5. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](#)
6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](#)
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](#)
8. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B et al.: Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 365:1684-1692, 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047559>
9. Carcao MD, Avila L, Leissinger C et al.: An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in inhibitor positive children/adults with severe haemophilia. Haemophilia 23:e444-e447, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28439934>
10. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1511769](#)
11. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 377:809-818, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703068](#)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin) in Kooperation mit Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

für die GTH



Prof. Dr. med. Bettina Kemkes-Matthes

für die DGHO



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand