



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**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

8. Juli 2019

**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 (neues Anwendungsgebiet)**

veröffentlicht am 17. Juni 2019

Vorgangsnummer 2019-03-15-D-426

IQWiG Bericht Nr. 779

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 zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses neuen Arzneimittels in der Therapie und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Hämophilie A. Die Zulassung bestand bisher nur für Patienten mit Hämophilie A und einem inhibierenden Antikörper gegen den Faktor VIII. Emicizumab wurde jetzt zugelassen zur Blutungsprophylaxe bei Patienten aller Altersgruppen mit schwerer Hämophilie A, auch ohne Faktor-VIII-Antikörper. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie entweder rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FVIII-Präparate festgelegt, die als Routineprophylaxe eingesetzt werden. 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, plasmatisch oder rekombinant	nicht quantifizierbar		nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab in der Blutungsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper ist HAVEN 3, eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie mit mehreren Studienarmen. Relevant sind
  - Vergleich von zwei verschiedenen Emicizumab-Dosierungen versus einer FVIII-Therapie bei Bedarf, d. h. nur im Fall einer Blutung
  - Intraindividuellem Vergleich von Patienten mit einer Prophylaxe mit Emicizumab, die vorher im Rahmen einer Beobachtungsstudie eine Prophylaxe mit FVIII-Präparaten erhalten haben.
- Die Emicizumab-Prophylaxe führt erwartungsgemäß gegenüber einer Therapie bei Bedarf zu einer sehr niedrigen Blutungsrate (Hazard Ratio 0,05 bzw. 0,06).
- Die Emicizumab-Prophylaxe führt gegenüber der Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten zu einer signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate und einer Steigerung der Rate von Patienten ohne Blutungen.
- Die annualisierten Blutungsraten liegen in den Emicizumab-Armen bei etwa 2,6.
- Die Nebenwirkungsrate ist niedrig.
- Die Prophylaxe mit Emicizumab erfolgt subkutan, Faktor VIII wird intravenös appliziert.

Die Anforderungen der Zulassungsbehörden unterscheiden sich bei Gerinnungspräparaten von der Methodik der Nutzenbewertung. Die vorliegenden Daten bestätigen die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Emicizumab. Die hier angewandten Studiendesigns erlauben aber keine Quantifizierung eines Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber einer Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten und insbesondere nicht gegenüber Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten, die immer häufiger zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie eingesetzt werden.

## 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.

Die größten Probleme bei der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A sind die die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5] und die Compliance der Patienten, auch in schwierigen Lebensphasen. Die kumulative Inzidenz von Alloantikörpern 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]. Compliance ist entscheidend für die Wirksamkeit der Prophylaxe. Längere Abstände der Prophylaxe bieten die Gelegenheit einer größeren „Medizin“-Unabhängigkeit, sowohl im privaten als auch im beruflichen Umfeld.

Emicizumab wurde zuerst bei Patienten für die Prophylaxe und Therapie von Patienten mit Hämophilie A und Alloantikörpern entwickelt. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII.

Nach der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie wurde dieser Antikörper jetzt auch zur Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII  $< 1\%$ ) ohne Hemmkörper zugelassen. Basis waren Studien zum Vergleich der Wirksamkeit gegenüber bzw. im intraindividuellen Vergleich. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

Studie / Quellen	Patienten	N <sup>1</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate	null Blutungen (%)
HAVEN 3 Mahlangu, 2018 [7] Dossier	Alter ≥12 Jahre	54	keine Prophylaxe	Emicizumab 1,5mg/kg KG wöchentlich	47,58 vs 2,52 <sup>5</sup> 0,05 <sup>6</sup> p<0,0001	
		53	keine Prophylaxe	Emicizumab 3,0mg/kg KG zweiwöchentlich	47,58 vs 2,65 0,06 <sup>6</sup> p<0,0001	
HAVEN 3 (Arm D) Dossier	alle	48	FVIII Prophylaxe	Emicizumab 3,0mg/kg KG für 4 Wochen, gefolgt von 1,5mg/kg KG wöchentlich	4,8 vs 1,5 0,32 P<0,001	
	zulassungs-konform <sup>7</sup>	22	FVIII Prophylaxe	Emicizumab 3,0mg/kg KG für 4 Wochen, gefolgt von 1,5mg/kg KG wöchentlich	4,58 vs 2,61 0,57 p=0,0197	31,8 vs 40,9

<sup>1</sup>N – Anzahl Patienten, <sup>5</sup>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>6</sup>Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>7</sup>therapietreu in Bezug auf Dosis und Frequenz der Prophylaxe;

Emicizumab wird subkutan appliziert.

#### 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 festgelegt. Das entspricht dem aktuellen Standard. Allerdings sind in den letzten Jahren mehrere Präparate mit längerer Halbwertszeit auch für Patienten mit Hämophilie A zugelassen worden. Zur Frage des Zusatznutzens neuer Hämophilie-Präparate in Bezug auf Wirksamkeit und auf höhere Lebensqualität durch längere Applikationsintervalle ist auch ein Vergleich mit einem oder mehreren der neuen, Halbwertszeit-verlängerten Präparate sinnvoll.

##### 4.2. Studien

Basis des Dossiers ist HAVEN 3, eine offene, internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie. HAVEN 3 besteht aus 4 Armen (Arm A – D). Die Arme A, B und vergleichen eine bedarfsorientierten FVIII-Therapie (Arm C) mit zwei unterschiedlichen Dosierungen von Emicizumab (Arm A und B). Die Randomisierung erfolgt 1:2:2. Datenschnitt war Februar 2018. Die Daten aus HAVEN 3 sind in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. HAVEN 3 enthielt einen weiteren Arm D, in dem Patienten aus der NIS BH29768, die >80% der Beobachtungszeit in Bezug auf Dosis und

Dosierungsintervall zulassungskonform behandelt worden waren, konsekutiv mit Emicizumab behandelt wurden. Methodik war der intraindividuelle Vergleich.

Daten eines direkten, randomisierten Vergleichs von Emicizumab versus Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten liegen nicht vor.

#### **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.

In den randomisierten Emicizumab-Armen B und C liegt die annualisierte Blutungsrate viel niedriger als im Bedarfsarm C. Auch im intraindividuellen Vergleich liegt die annualisierte Blutungsrate niedriger unter Emicizumab als unter der vorherigen Therapie mit FVIII-Präparaten. Die Rate der selektierten, formal therapietreuen Patienten mit einer Faktor VIII-Prophylaxe ohne Blutungen ist im Emicizumab-Arm höher (31,8 vs 40,9). Diese Daten wurden in einer Beobachtungsstudie vor Einschluss in HAVEN 3 erhoben.

Die annualisierte Blutungsrate liegt in den drei Emicizumab-Armen mit 2,52 – 2,65 konstant niedrig. Das deutet daraufhin, dass auch die längeren, zweiwöchentlichen Prophylaxe-Intervalle eine hohe Wirksamkeit haben.

##### **4. 3. 3. Lebensqualität**

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS erfasst, Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Haem-A-QoL erfasst. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. Am häufigsten traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Es trugen keine thrombotischen Komplikationen auf. Ebenfalls wurden keine Anti-Emicizumab-Antikörper nachgewiesen, auch keine Faktor VIII-Hemmkörper.

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

Der Bericht fokussiert auf die methodischen Aspekte der Studien, vor allem auf den intraindividuellen und auf den indirekten Vergleich. Eine Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen fehlt in dem Bericht.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Emicizumab ist ein spannendes, neues Präparat, das erstmalig eine subkutane Blutungsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A möglich macht. Dieser bispezifische Antikörper bindet gleich an den aktivierten Faktor IX und an Faktor X, und überbrückt damit die defiziente FVIII-Produktion von Patienten mit Hämophilie A. Die einmal wöchentliche oder einmal zweiwöchentliche Gabe ist relativ komfortabel im Vergleich zur bisher erforderlichen intravenösen Therapie und Prophylaxe.

Emicizumab war bisher zugelassen für die Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie und war in der frühen Nutzenbewertung des G-BA mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet worden.

Jetzt wurde die Zulassung auf Patienten ohne Hemmkörper erweitert. Basis ist HAVEN 3 mit zwei relevanten Vergleichen:

- Vergleich der Emicizumab-Prophylaxe in zwei verschiedenen Dosierungen versus einer FVIII-Substitution bei Bedarf. Hier zeigt sich ein sehr deutlicher Unterschied zugunsten von Emicizumab. Jedoch sind die Arme nicht gleichwertig. Eine Therapie bei Bedarf ist vom Ansatz her nicht mit einer Prophylaxe vergleichbar. Die Prophylaxe mit Faktor VIII ist heute das Standardvorgehen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A.
- Intraindividuelle Vergleich mit FVIII-Präparaten versus Emicizumab. Auch hier zeigt sich ein positiver Effekt von Emicizumab. Dieser Vergleich kommt einer randomisierten Studien im Ansatz näher, da die individuelle Blutungsneigung bei Patienten mit schwerer Hämophilie A relativ konstant ist. Allerdings wurde keine einheitliche Prophylaxe mit Faktor VIII-Präparaten definiert.

Weiterhin ist die Beurteilung des Zusatznutzens von neuen Präparaten zur Blutungsprophylaxe bei schwerer Hämophilie A schwierig. 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 in den Armen A – C der Studien HAVEN 3 zum Vergleich von Prophylaxe versus Therapie bei Bedarf.

Erforderlich zur belastbaren Bewertung des Zusatznutzens sind randomisierte Prophylaxe-Studien zum Vergleich von Emicizumab mit prophylaktisch applizierten, Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten bei Patienten mit Hämophilie A.

## 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
7. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors *N Engl J Med* 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum, Hamburg) und Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

für die GTH

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

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