



Gesellschaft für Thrombose- und
Hämostasenforschung e.V.
GTH-Geschäftsstelle, Haus der Verbände
Gertrudenstr. 9, 50667 Köln
Tel. 0221 423346-26
Fax 0221 423346-20
mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO
Bauhofstraße 12, 10117 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Juni 2023

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

Emicizumab

veröffentlicht am 1. Juni 2023
Vorgangsnummer 2023-03-01-D-912
IQWiG Bericht Nr. 1564

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Emicizumab (Hemlibra®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 1. 1. Therapiestandard
 4. 1. 2. Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (Off-Label-Use)
 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. Kombinationstherapie
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Emicizumab (Hemlibra®) ist das dritte Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses Arzneimittels für die Hämophilie A. Die Zulassung bestand bisher nur für Patienten mit Hämophilie A und einem inhibierenden Antikörper gegen den Faktor VIII sowie für Patienten mit schwerer Hämophilie (FVIII <1%). Emicizumab wurde jetzt auch zugelassen zur Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1% und \leq 5%) und schwerem Blutungstyp. 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 vom pharmazeutischen 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	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und schwerem Blutungstyp ist die Verwendung von Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparaten. In den letzten Jahren haben sich zunehmend die Halbwertszeit-verlängerten Präparate in der Versorgung durchgesetzt. Der Einsatz erfolgt entsprechend der Zulassung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab in der Blutungsprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung und schwerem Blutungstyp ist HAVEN 6, eine offene, multizentrische Phase-III-Studie.
- Die annualisierte Blutungsrate lag bei 2,3, die Rate blutungsfreier Patienten bei 33,3%.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war niedrig.
- Emicizumab wird in der Blutungsprophylaxe regelhaft nicht in Kombination mit FVIII-Präparaten eingesetzt.

Emicizumab ist auch in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A und schwerem Blutungstyp hoch wirksam und gut verträglich. Mangels vergleichender Daten vor allem gegenüber Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten ist die Quantifizierung eines Zusatznutzens nicht möglich.

2. Einleitung

Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Es werden die Schweregrade leicht, mittelschwer (moderat) und schwer unterschieden. Nach der klassischen Einteilung werden die Schweregrade durch das Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels definiert [1].

Für das Jahr 2020 wurden 4.518 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die absolute Zahl von Patienten mit mittelschwerer (moderater) Erkrankung lag bei 585, der relative Anteil betrug 13%. Patienten mit mittelschwerer Hämophilie können einen unterschiedlichen Verlauf zeigen. Ein Teil neigt seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen wie bei schwerer Hämophilie A. Die Blutungen treten spontan oder nach geringem Trauma sowie im Sinne einer verzögerten Blutstillung nach operativen Eingriffen auf. 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 sowie der bispezifische Antikörper Emicizumab und seit letztem Jahr für die schwere Hämophilie A auch die Gentherapie zur Verfügung.

Bei den FVIII-Präparaten 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. In den letzten Jahren haben sich zunehmend die Halbwertszeit-verlängerten Präparate in der Versorgung durchgesetzt. Die deutlich längeren Applikationsintervalle von bis zu mehreren Wochen verbessern die Lebensqualität der Patienten.

Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an aktivierten Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Emicizumab wird subkutan appliziert. Emicizumab wurde zuerst für die Prophylaxe und Therapie von Patienten mit Hämophilie A und Alloantikörpern entwickelt [5]. Danach erfolgte die Zulassung zur Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII $< 1\%$) ohne Hemmkörper [6]. Jetzt folgte eine weitere Zulassung für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und schwerem Blutungstyp. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Emicizumab bei Patienten mit moderater Hämophilie A ohne Hemmkörper

Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate	keine Blutungen (%)
Negrier, 2023 [7] Dossier	Mittelschwere Hämophilie	51	-	Emicizumab 3,0mg/kg KG wöchentlich über 4 Wochen,	2,3 ² (KI 1,57 – 3,20)	33,3



				gefolgt von Erhaltungs- therapie		
--	--	--	--	----------------------------------------	--	--

¹N – Anzahl Patienten, ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde Emicizumab im Februar 2023 für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Emicizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

4. 1. 1. Therapiestandard

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 ein Vergleich mit einem oder mehreren der neuen, Halbwertszeit-verlängerten Präparate erforderlich.

4. 1. 2. Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (Off-Label-Use)

Die als Therapiestandard aufgeführten, rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FVIII-Präparate einschl. der Halbwertszeit-verlängerten Arzneimittel werden zulassungskonform eingesetzt.

4. 2. Studien

Basis des Dossiers ist HAVEN 6, eine offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. In HAVEN 6 wurden Patienten mit milder (FVIII-Restaktivität > 5 % und < 40 %) oder mittelschwerer (FVIII-Restaktivität ≥ 1 % und ≤ 5 %) Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper aufgenommen. Für das Dossier wurden Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A ausgewertet. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

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 von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten.

4. 3. 2. Morbidität

Die annualisierte Blutungsrate lag bei 2,3. Ein Drittel der Patienten hatte keine Blutungen.



4. 3. 3. Lebensqualität

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS erfasst. Hier zeigte sich eine gleichbleibende Lebensqualität im intraindividuellen Verlauf.

Bei Messung der körperlichen Belastbarkeit wurde eine diskrete Zunahme der täglichen Schrittzahl über den Verlauf der Behandlung registriert.

In einer Befragung der Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe bevorzugte eine Mehrheit die subkutane gegenüber der intravenösen Applikation.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 2 Patienten (3,9%) auf, sie führten nicht zum Therapieabbruch. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse lag bei 82,4%. Am häufigsten wurden Reaktionen an der Injektionsstelle (15,7%) und Kopfschmerzen (15,7%) dokumentiert. Es traten keine thrombotischen Komplikationen auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht fokussiert auf die methodischen Aspekte der Studie. Eine Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen fehlt in dem Bericht.

Der Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen, aber ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Emicizumab wird in der Routineprophylaxe nicht in dauerhafter Kombination mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FVIII-Präparaten eingesetzt. Die zusätzliche Gabe rekombinanter oder aus humanem Plasma gewonnener FVIII-Präparate erfolgt nur anlassbezogen, z. B. im Rahmen eines operativen Eingriffs, einer schweren Blutung oder zur Behandlung einer chronischen Synovitis. Die Indikation ist hier nicht die Prophylaxe, sondern eine anlassbezogene Behandlung.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Emicizumab hat sich in kurzer Zeit als Präparat für die Blutungsprophylaxe bei Hämophilie-A-Patienten mit inhibitorischen FVIII-Antikörpern und bei Patienten mit schwerer Hämophilie A in der klinischen Praxis etabliert. Dieser bispezifische Antikörper bindet an den aktivierten Faktor IX und an Faktor X und überbrückt damit die defiziente FVIII-Funktion bei Patienten mit Hämophilie A. Die einmal wöchentliche, einmal zweiwöchentliche oder einmal vierwöchentliche Gabe ist relativ komfortabel im Vergleich zur bisher erforderlichen intravenösen Therapie und Prophylaxe. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:

Wirksamkeit und Sicherheit

Die annualisierte Blutungsrate liegt im Bereich von HAVEN 3, der Studie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Auch das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar. Aus der Studie ergeben sich diskrete Hinweise auf eine im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglicherweise positive Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Leider fehlen auch hier Daten aus randomisierten Studien oder aus indirekten Vergleichen mit hochwertigen Registerdaten als Basis einer Nutzenbewertung. Im deutschen Versorgungskontext ist der Vergleich mit Halbwertszeit-verlängerten, rekombinanten FVIII-Präparaten sinnvoll.

7. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. [Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie \(bundesaerztekammer.de\)](https://www.bundesaerztekammer.de/Querschnitts-Leitlinien_Haemotherapie)
2. [DHR Jahresbericht 2020 \(pei.de\)](https://www.pei.de/DHR/Jahresbericht-2020)
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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511769)
6. 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)
7. Negrier C, Mahlangu JN, LEhle M et al.: Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. Lancet Haematol 10:e168-e177, 2023. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00377-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00377-5)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann 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), Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn), Prof. Dr. Hanno Riess (Charité Campus Virchow, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.