

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>)*

Roche Pharma AG

## **Modul 2**

*Emicizumab als Routineprophylaxe bei schwerer  
Hämophilie A*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.03.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für Emicizumab.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A .....	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Emicizumab (Hemlibra <sup>®</sup> ) .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Pathophysiologie der Hämophilie A und des Wirkmechanismus von Emicizumab (18, 19).....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FVIIIa	Aktivierter Faktor VIII
FIX	Gerinnungsfaktor IX
FIXa	Aktivierter Faktor IX
FX	Gerinnungsfaktor X
FXa	Aktivierter Faktor X
mAK	Monoklonaler Antikörper
PZN	Pharmazentralnummer
VWF	von Willebrand Faktor

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Emicizumab
<b>Handelsname:</b>	Hemlibra®
<b>ATC-Code:</b>	B02BX06

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für Emicizumab

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12892736	EU/1/18/1271/001	30 mg	1,0 ml (30 mg/ml)
10183534	EU/1/18/1271/002	60 mg	0,4 ml (150 mg/ml)
12892713	EU/1/18/1271/003	105 mg	0,7 ml (150 mg/ml)
10184029	EU/1/18/1271/004	150 mg	1,0 ml (150 mg/ml)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) ist der erste rekombinante, d. h. gentechnisch hergestellte, humanisierte, bispezifische, monoklonale Antikörper (mAK) für die Behandlung der Hämophilie A. Im Falle von Emicizumab bedeutet bispezifisch, dass dieser mAK gleichzeitig an die Faktoren IX (FIX) und X (FX) bindet. Emicizumab ersetzt damit die Funktion von Faktor VIII (FVIII) in der humanen Blutgerinnungskaskade (1). Emicizumab wird subcutan injiziert und ist in allen Altersgruppen zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei der Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern und bei der schweren Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor VIII-Hemmkörper zugelassen (2).

Das in diesem Nutzendossier thematisierte Anwendungsgebiet bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, bei denen eine Substitutionspflicht mit FVIII-Präparaten in Form einer Routineprophylaxe besteht.

#### Pathophysiologie der Hämophilie A

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine seltene, erblich bedingte Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die zu einer lebenslang erhöhten Blutungsneigung führt. Die Ursache der eingeschränkten Blutgerinnung ist ein durch Genmutation verursachter Verlust bzw. eine verminderte Funktionsfähigkeit von FVIII, einem zentralen Protein der Gerinnungskaskade (3). Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmusters der Erkrankung sind nahezu ausschließlich Jungen und Männer von der Hämophilie A betroffen (4).

Charakteristisch für das klinische Erscheinungsbild der Hämophilie A sind Blutungen in Gelenken und der Muskulatur, die sowohl traumatisch als auch spontan auftreten können.

Die Ausprägung der Blutungsneigung ist abhängig von der Restaktivität des endogenen FVIII, worüber der Schweregrad der Hämophilie A definiert wird (5). Patienten mit milden (5 – 40 % FVIII-Aktivität) und mittelschweren (1 – 5 % FVIII-Aktivität) Formen bluten nur vermehrt bzw. verlängert z. B. nach Verletzungen oder Operationen und weisen selten Spontanblutungen auf. Die Restaktivität des FVIII bei der schweren Hämophilie A beträgt < 1 %. Diese Patienten bluten bereits früh im Leben, häufig spontan oder nach nur minimalen (Bagatell-) Traumata (5). Blutungen können dann lebensbedrohlich sein, zum Beispiel wenn

sie innere Organe betreffen oder intrakraniell auftreten, wobei letztere noch immer zu den Haupttodesursachen bei Hämophilie A-Patienten zählen (6–8).

Neben dem Risiko, an den Folgen einer Blutung zu versterben, entstehen kurz- und langfristige Schäden an den von der Blutung betroffenen Geweben. Bei wiederholten Einblutungen in Gelenke kommt es, neben akuten Schmerzen und konsekutiven Entzündungsreaktionen, zu Bewegungseinschränkungen und einem Funktionsverlust (hämophile Arthropathie) (9). Daher ist für Patienten mit Hämophilie A, die eine regelmäßige FVIII-Substitution benötigen, eine prophylaktische Therapie mit FVIII zur Prävention von Blutungsereignissen die Therapie der Wahl. Dadurch können Folgeschäden reduziert werden (5, 10). Aktuelle Untersuchungen zeigen allerdings, dass es unter den gegenwärtig verfügbaren Therapieregimen zur Prophylaxe bisher nicht möglich ist, Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A gänzlich zu verhindern. Damit wird auch der Entwicklung von Folgeschäden nicht effektiv vorgebeugt (11). Aus dieser Konstellation leitet sich ein beträchtlicher therapeutischer Bedarf ab.

Die FVIII-Substitutionstherapie kann zu einer schwerwiegenden Immunreaktion durch Bildung von Antikörpern (sogenannten Hemmkörpern oder Inhibitoren) gegen FVIII führen. In Folge dieser FVIII-Hemmkörperbildung kommt es zu einer Einschränkung bzw. einem Verlust der Wirksamkeit verabreichter FVIII-Präparate. Hierdurch wird es notwendig auf Medikamente auszuweichen, die eine geringere Wirksamkeit aufweisen als FVIII-Präparate (Präparate mit Bypassing-Aktivität). Aufgrund dessen sind alle Blutungen, einschließlich der potentiell lebensgefährlichen Ereignisse, schlechter kontrollierbar (12, 13). Hieraus leitet sich ein weiterer therapeutischer Bedarf ab. Der Zusatznutzen von Emicizumab in der Anwendung als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern wurde in einem separaten Verfahren (2018-04-01-D-348) zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dargestellt (14).

### **Wirkmechanismus Emicizumab**

Vor dem Hintergrund des bestehenden therapeutischen Bedarfs in der Behandlung der Hämophilie A, unabhängig von der Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern, wurde Emicizumab entwickelt – der erste bispezifische mAK, der in der Gerinnungskaskade den bestehenden FVIII-Mangel kompensiert, ohne selbst eine FVIII-ähnliche Proteinstruktur aufzuweisen (1).

FVIII ist essentieller Reaktionspartner in einem Schlüsselschritt der plasmatischen Blutgerinnung, der Bildung von aktiviertem Faktor Xa (FXa) (15). Von größter Wichtigkeit für den adäquaten Ablauf dieses Schrittes ist die Bildung eines Enzymkomplexes aus aktiviertem Faktor VIII (FVIIIa) und aktiviertem Faktor IX (FIXa). Dieser Komplex katalysiert die Reaktion von FX zu FXa (16). Entscheidend ist die exakte räumliche Positionierung der Reaktionspartner zueinander (17). Durch diesen Aktivierungsschritt wird die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnung eingeleitet, welche in der Bildung von Fibrin resultiert. Dadurch wird das zuvor entstandene Thrombozytenaggregat (Thrombus) stabilisiert, fest an

der Wand des verletzten Gefäßes verankert und somit eine Blutstillung (Hämostase) ermöglicht (siehe Abbildung 1).

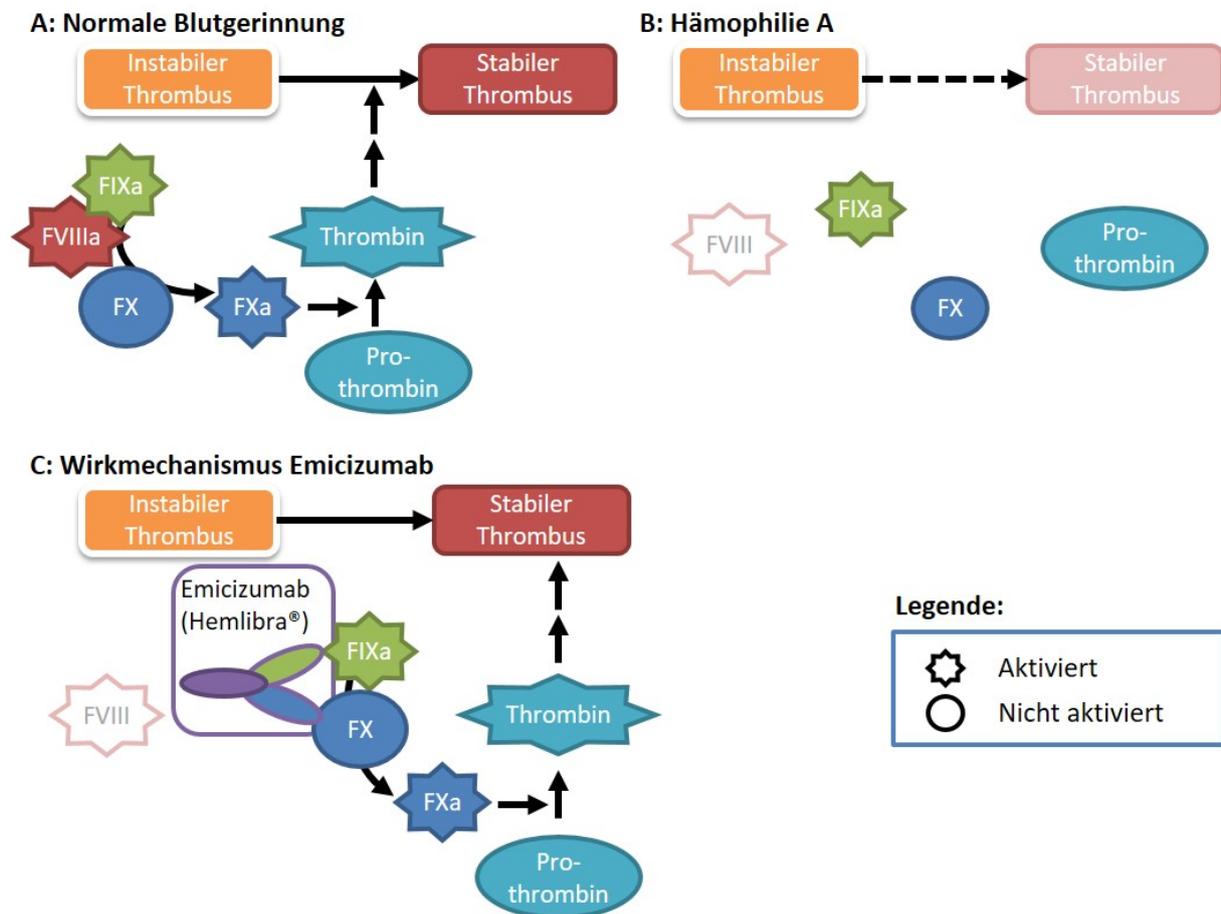


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Pathophysiologie der Hämophilie A und des Wirkmechanismus von Emicizumab (18, 19).

### A: Normale Blutgerinnung

Physiologische Rolle von FVIII im Rahmen der Blutgerinnung: Durch die Interaktion von FVIIIa mit FIXa und FX wird FX aktiviert. Aktivierter FX stößt die nächsten Schritte in der Gerinnungskaskade an, die im weiteren Verlauf zu einem stabilen Thrombus führen. Diese Kaskade ist der sogenannte intrinsische Weg. Zur Vereinfachung ist ein alternativer Weg, der extrinsische Weg über FVII, der in geringerem Ausmaß ebenfalls zur Bildung eines Thrombus führt, nicht dargestellt.

### B: Hämophilie A

Durch die verminderte oder fehlende Aktivität von FVIII in der Hämophilie A (in Abbildung 1 rot dargestellt) erfolgt keine Stabilisierung des vorläufigen Thrombus. Um die Gerinnungsfunktion wiederherzustellen, muss FVIII exogen substituiert werden (aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt). Durch eine Immunreaktion gegen den substituierten FVIII kann es zur Entstehung von Hemmkörpern gegen FVIII kommen, so dass zugeführte FVIII-Präparate nicht bzw. erst in sehr hohen Dosierungen wirksam sind.

**C: Wirkmechanismus Emicizumab**

Emicizumab ist ein bispezifischer mAK, der durch Bindung von FIXa und FX zu einem Komplex führt, der eine FX-Aktivierung bedingt. Aufgrund seiner strukturellen Unterschiede im Vergleich zu FVIII ist Emicizumab (auch in Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern) wirksam und stellt die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade wieder her.

Bei der Hämophilie A, also eines Fehlens bzw. bei nicht funktionsfähigem FVIII kann der Enzymkomplex aus FVIIIa und FIXa nicht gebildet werden und die Aktivierung von FX bleibt aus. In der Folge kommt es zu einer eingeschränkten Hämostase, und Gefäßverletzungen werden verzögert und/oder nicht nachhaltig verschlossen.

Aufgrund seiner Eigenschaften als bispezifischer mAK und durch den asymmetrischen molekularen Aufbau bindet Emicizumab simultan sowohl aktive (FIXa, FXa) als auch inaktive Formen von FIX sowie FX (1). Die Bildung des Komplexes aus Emicizumab mit FIXa und FX erlaubt FIXa, seine enzymatische Aktivität auszuüben und FX auch in Abwesenheit von FVIII zu aktivieren (Abbildung 1C). Die nachgeschalteten Schritte in der Gerinnungskaskade entsprechen dann dem physiologischen Ablauf der Gerinnung.

Emicizumab imitiert durch diese pharmakologischen Eigenschaften FVIII nicht nur, sondern besitzt auch gegenüber den FVIII-Präparaten eine wesentlich längere Halbwertszeit von 28 bis 34 Tagen. Hierdurch bietet Emicizumab Patienten mit Hämophilie A einen kontinuierlichen, zuverlässigeren und langanhaltenden Schutz vor Blutungen aufgrund konstanter Wirkspiegel (2). Die subkutane Applikation von Emicizumab bedeutet eine niedrige Therapielast für die Patienten. Einigen Patienten mit schlechtem Venenstatus wird hierdurch überhaupt erst die Durchführung einer Prophylaxe ermöglicht.

Somit bietet Emicizumab für Hämophilie A-Patienten eine einfach applizierbare Prophylaxe mit sehr gutem, konstantem Schutz vor lebensbedrohlichen und anderen Blutungen sowie deren Folgen.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Behandlung mit Emicizumab ermöglicht den physiologischen Ablauf der plasmatischen Gerinnungskaskade.

Emicizumab besitzt als bispezifischer mAK die Fähigkeit, beide Reaktionspartner von FVIII (FIXa und FX) zu binden und kann somit die Blutgerinnung normalisieren (siehe Abbildung 1C). Emicizumab entfaltet seine Wirkung an einer Stelle in der Gerinnungskaskade, an der normalerweise FVIII aktiv wäre. Emicizumab wirkt unabhängig davon, ob die FVIII-Inaktivität durch fehlenden FVIII oder durch FVIII-Hemmkörper bedingt ist.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen in der Indikation Hämophilie A stehen gegenwärtig verschiedene plasmatische und rekombinante FVIII-Präparate mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften als therapeutische Optionen zur Verfügung. In Tabelle 2-3 ist eine Übersicht aller Arzneimittel mit einer Zulassung in der Hämophilie A dargestellt.

Trotz der Entwicklungen in den letzten Jahren (FVIII-Produkte mit verlängerter Halbwertszeit) weisen diese, den aktuellen Therapiestandard definierenden Präparate, einige schwerwiegende und zum Teil lebensbedrohliche Nachteile auf:

- Ziel der Prophylaxe ist es, die schwere Hämophilie in eine mittelschwere Hämophilie umzuwandeln und im Therapieverlauf einen FVIII-Talspiegel von 1 % nicht zu unterschreiten (5). Selbst FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit weisen eine Halbwertszeit von ca. 18 Stunden auf (20–22). Eine Prophylaxe mit FVIII kann somit nicht kontinuierliche Wirkspiegel halten. Es wurde gezeigt, dass die FVIII-Restaktivität bei Patienten unter FVIII-Prophylaxe im Talspiegel für einen gewissen Zeitraum unter 1 % liegt (23, 24). Die Halbwertszeit von Emicizumab ist mit 28 bis 34 Tagen erheblich länger als die eines FVIII-Präparats (2). Emicizumab ermöglicht durch ein konstant hohes FVIII-Äquivalenzniveau einen kontinuierlichen Blutungsschutz (25). Zudem wird im Vergleich zur intravenösen Gabe aller FVIII-Präparate durch die subcutane Applikation von Emicizumab die Therapielast für den Patienten deutlich verringert.
- Bei Neugeborenen und Säuglingen ist der prophylaktische Einsatz von FVIII-Präparaten im Versorgungsalltag wegen des erschwerten zentralvenösen Zugangs in der Regel nicht möglich. Der Beginn einer Prophylaxe lag in den großen europäischen Kohorten-Studien im Mittel bei 20 Monaten (CANAL-Studie) bzw. bei 17 Monaten (RODIN-Studie) (26, 27). Selbst in der EPIC-Studie, deren Ziel ein frühestmöglicher Beginn der Prophylaxe war, wurde das Therapieregime im Mittel nach zehn Monaten eingeleitet (28). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass Säuglinge mit schwerer Hämophilie mindestens zehn Monate, meist jedoch eher 17 bis 20 Monate keine Prophylaxe erhalten. In diesem Zeitraum besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von (lebensbedrohlichen) Blutungen. Mit Emicizumab ist eine Prophylaxe bereits unmittelbar nach der Geburt möglich, wodurch das Blutungsrisiko in den ersten Lebensmonaten bedeutend reduziert und eine wirksame Protektion vor Langzeitschäden bereits früh ermöglicht wird.
- Die im Versorgungsalltag eingesetzten plasmatischen FVIII-Präparate sind trotz moderner Verfahren zur Virusinaktivierung mit einem theoretischen Risiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen assoziiert (5, 29). Für Emicizumab als rekombinant hergestellter mAK ist dieses Risiko nicht gegeben (1).
- Die schwerste und mit 30 % der Patienten häufige, schwere Nebenwirkung der Therapie mit FVIII-Präparaten ist die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII, verbunden mit dem Umstand, dass in diesem Fall eine effektive Prophylaxe mit FVIII-Präparaten nicht mehr erfolgen kann (18, 30, 31). Emicizumab führt aufgrund der zur FVIII

unterschiedlichen Proteinstruktur nicht zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern und wirkt bei betroffenen Patienten unabhängig vom FVIII-Hemmkörperstatus (2).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A

Wirkstoff (Produkte)	ATC-Code	Anwendungsgebiet Hämophilie A
<b>Rekombinante FVIII Produkte</b>		
Octocog alfa (ADVATE, Helixate <sup>®</sup> NexGen, Iblis, KOGENATE <sup>®</sup> , Kovaltry <sup>®</sup> , Recombinate Antihämophilie Faktor) (32–37)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Turoctocog alfa (NovoEight <sup>®</sup> ) (38)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Moroctocog alfa (ReFacto AF <sup>®</sup> ) (39)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF <sup>®</sup> ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet.
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma <sup>®</sup> ) (40, 41)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Efmoroctocog alfa (Elocta) (20)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Lonoctocog alfa (Afstyla) (42)	B02BD02	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) (21)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).
Damoctocog alfa pegol (Jivi) (22)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).
<b>Plasmatische FVIII Produkte</b>		
Faktor VIII (Beriate <sup>®</sup> , Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi <sup>®</sup> , Haemoctin <sup>®</sup> SDH, OCTANATE) (43–47)	B02BD02	<u>Beriate<sup>®</sup>, Fanhdi<sup>®</sup>:</u> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener/erworbener Faktor VIII-Mangel). <u>Faktor VIII SDH Intersero:</u> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener/erworbener Faktor VIII-Mangel) <u>Haemoctin<sup>®</sup> SDH:</u> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). <u>OCTANATE:</u> Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel),</li> <li>• Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel</li> </ul>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Plasmatische FVIII-Produkte in Kombination mit von Willebrand Faktor (VWF)</b>		
Faktor VIII + VWF (Haemate <sup>®</sup> P, IMMUNATE/ IMMUNATE STIM plus <sup>®</sup> , Voncento, Wilate) (48–51)	B02BD06	<u>Haemate<sup>®</sup> P:</u> Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels [...] eingesetzt werden. <u>IMMUNATE/IMMUNATE STIM plus<sup>®</sup>:</u> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel <u>Voncento:</u> Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel): Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. <u>Wilate:</u> Hämophilie A: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel).
ATC - Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; FVIII – Gerinnungsfaktor VIII; VWF – von Willebrand Faktor Quelle: deutsche Fachinformation des jeweiligen Präparates		

**Fazit**

Emicizumab bietet neben seinem einzigartigen Wirkmechanismus den Vorteil eines kontinuierlichen Blutungsschutzes aufgrund einer langen Halbwertszeit und einer subcutanen Anwendung, unabhängig von der Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern. Die durch die Therapie mit FVIII-Präparaten bedingte FVIII-Hemmkörperbildung sowie ein Infektionsrestrisiko sind mit Emicizumab ausgeschlossen. Patienten mit schwerer Hämophilie A jeglichen Alters können Emicizumab ein-, zwei- oder vierwöchentlich bei gleicher Wirksamkeit anwenden.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Hemlibra <sup>®</sup> wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	nein	13.03.2019	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-4 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Emicizumab entnommen (2).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Emicizumab (Hemlibra®)

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor VIII-Hemmkörpern.  Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	23.02.2018

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die in Tabelle 2-5 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Emicizumab entnommen (2).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Emicizumab und anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels sowie auf Sekundärliteratur (siehe Literaturverweise) zurückgegriffen. Die zitierte Sekundärliteratur wurde über eine orientierende Recherche in PubMed identifiziert. Die ATC-Codes der Arzneimittel, die in Deutschland im Anwendungsgebiet verfügbar sind, wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117(7):1348–57.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®): Stand: März 2019; 2019.
3. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation* 2010; 122(20):2068–77.
4. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344(23):1773–9.
5. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1):e1-47.
6. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM 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* 2007; 110(3):815–25.
7. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* 2017; 179(2):298–307.
8. Loomans JI, Eckhardt CL, Reitter-Pfoertner SE, Holmstrom M, van Laros Gorkom B, Leebeek FWG et al. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. *J Thromb Haemost* 2017.
9. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9):1895–902.
10. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Kapitel 6: Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate. 4. überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
11. O'Hara J, Sima CS, Frimpter J, Paliargues F, Chu P, Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia* 2018.
12. Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2012; 4(1):59–72.
13. Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2(2):220–7.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab: 2018-04-01-D-348; [01.04.2018 bis 20.09.2018]; 20.09.2018; URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>.
15. Fang H, Wang L, Wang H. The protein structure and effect of factor VIII. *Thromb Res* 2007; 119(1):1–13.
16. Fay PJ. Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action. *Blood Rev* 2004; 18(1):1–15.
17. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18(10):1570–4.
18. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 4):76–9.
19. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10(8):1478–85.
20. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
21. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
22. Bayer AG. Fachinformation Jivi® (Damoctocog alfa pegol), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: November 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
23. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7(3):413–20.
24. A. Tiede, F. Abdul Karim, V. Jiménez-Yuste, R. Klamroth, S. Lejniece, T. Suzuki et al. Factor VIII Concentration and the Risk of Spontaneous Bleeding Following Treatment with rFVIII (Turoctocog Alfa) in Patients with Severe Haemophilia A: Abstract Nr. ASY 27.2; [Special Issue: Abstracts of the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 8–13, 2017]. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1:31–2.
25. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel - Emicizumab (Hemlibra®): Arzneiverordnung in der Praxis; [vorab Online - 28.05.2018]; 2018; URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201803/155h/index.php>.
26. Gouw SC, van der Bom JG, van den Marijke Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: The CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11):4648–54.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood* 2013; 121(20):4046–55.
28. Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, Chehadeh H, Loew-Baselli A, Steinitz K et al. The EPIC study: A lesson to learn. *Haemophilia* 2015; 21(5):622–8.
29. Adivo Associates LLC. Patient Share Tracking 2016 - Auf aggregierten Arztdokumentationen basierende Daten: Abschlussbericht; 2016.
30. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21):2054–64.
31. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368(3):231–9.
32. Baxter AG. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand: Juni 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
33. Bayer Pharma AG. Fachinformation Helixate® NexGen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: September 2016. [aufgerufen 11.02.2019].
34. Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblias (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Februar 2016. [aufgerufen 11.01.2019].
35. Bayer Pharma AG. Fachinformation KOGENATE® Bayer (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
36. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry® (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
37. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) (Octocog alfa): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
38. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand: Juli 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
39. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa): Stand: August 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
40. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand: März 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
41. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma (Simoctocog alfa): Stand: Februar 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
42. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
43. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate® (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII): Stand: Januar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

44. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (humaner Faktor VIII): Stand: November 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
45. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi<sup>®</sup> (humaner Faktor VIII und VWF): Stand: Dezember 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
46. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin<sup>®</sup> SDH (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand: Oktober 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
47. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE (humaner Faktor VIII): Stand: Januar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
48. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate<sup>®</sup> P: Stand: Januar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
49. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation IMMUNATE (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand: Mai 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
50. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento (Humaner Faktor VIII und VWF): Stand: April 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
51. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate (humaner VWF und Faktor VIII): Stand: Juni 2015. [aufgerufen 11.02.2019].