

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emicizumab (Hemlibra®)*

Roche Pharma AG

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</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.....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

## 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 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Emicizumab .....	10

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Pathophysiologie der Hämophilie A und des Wirkmechanismus von Emicizumab (8, 9).....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

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

## 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)
12892742	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)
12909224	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®) ist der einzige rekombinante, d. h. gentechnisch hergestellte, humanisierte, bispezifische, monoklonale Antikörper (mAK), der für die Behandlung der Hämophilie A (hereditärer Faktor VIII (FVIII))-Mangel zugelassen ist. 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 FVIII in der humanen Gerinnungskaskade (1). Emicizumab wird subkutan injiziert und ist für alle Altersgruppen zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, bei der schweren Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper sowie jetzt auch der mittelschweren Hämophilie A (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper zugelassen (2).

Dieses Nutzendossier bezieht sich ausschließlich auf die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper. Die weiteren Anwendungsgebiete von Emicizumab wurden in separaten Nutzenverfahren bewertet (3, 4).

#### Wirkmechanismus Emicizumab

Emicizumab ist der einzige bispezifische mAK, der in der Gerinnungskaskade den bestehenden FVIII-Mangel kompensiert, ohne selbst eine FVIII-ähnliche Proteinstruktur aufzuweisen (1). Die Einordnung dieses Wirkmechanismus in die physiologische Gerinnungskaskade illustriert Abbildung 1.

#### Normale Blutgerinnung (A)

FVIII ist essentieller Reaktionspartner in einem Schlüsselschritt der plasmatischen Blutgerinnung, der Bildung von aktiviertem Faktor Xa (FXa) (5). 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 (6). Entscheidend ist die exakte räumliche Positionierung der Reaktionspartner zueinander (7). 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).

### ***Hämophilie A (B)***

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 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.

### ***Wirkmechanismus Emicizumab (C)***

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.



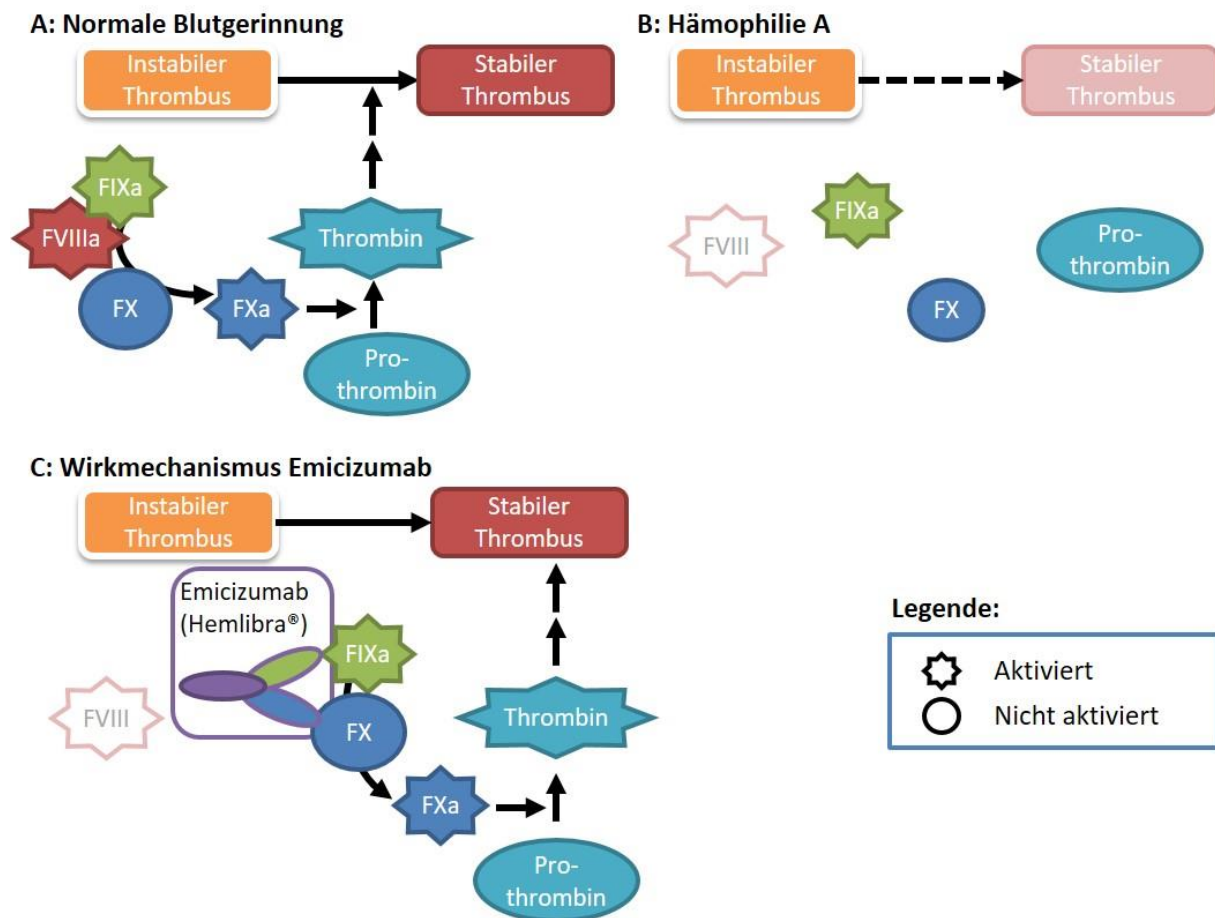
**Physiologische Gerinnungskaskade**

Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Pathophysiologie der Hämophilie A und des Wirkmechanismus von Emicizumab (8, 9).

Emicizumab imitiert durch diese pharmakologischen Eigenschaften FVIII nicht nur, sondern besitzt auch gegenüber den meisten FVIII-Präparaten eine längere Halbwertszeit von 28 bis 34 Tagen. Dadurch bietet Emicizumab Patienten mit Hämophilie A einen kontinuierlichen, zuverlässigen und langanhaltenden Schutz vor Blutungen aufgrund konstanter Wirkspiegel bei geringerer Applikationsfrequenz im Vergleich zu FVIII-Präparaten (2). Die subkutane Applikation von Emicizumab verringert zusätzlich die Therapielast für die Patienten. Emicizumab führt nicht zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern und wirkt bei betroffenen Patienten unabhängig vom FVIII-Hemmkörperstatus (2).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: 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>
Emicizumab (Hemlibra®) wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit mittelschwerer Erkrankung (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. (2)	nein	23.01.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Emicizumab

<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 schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	13.03.2019
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 2-4 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 2-4 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.*

Der Wirkmechanismus von Emicizumab wurde auf Basis der Fachinformation sowie Sekundärliteratur dargestellt (siehe Referenzliste). Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed identifiziert.

### **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*; 117(7):1348–57, 2017. doi: 10.1160/TH17-01-0030.
2. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].
  3. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Hämophilie A) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de); 2018.
  4. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörpern) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Vorgangsnummer 2019-03-15-D-426: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de); 2019.
  5. Fang H, Wang L, Wang H. The protein structure and effect of factor VIII. *Thromb Res*; 119(1):1–13, 2007. doi: 10.1016/j.thromres.2005.12.015.
  6. Fay PJ. Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action. *Blood Rev*; 18(1):1–15, 2004.
  7. 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*; 18(10):1570–4, 2012. doi: 10.1038/nm.2942.
  8. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia*; 20(Suppl 4):76–9, 2014. doi: 10.1111/hae.12404.
  9. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost*; 10(8):1478–85, 2012. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04793.x.