

Herstellung

# Hemlibra eröffnet neue Perspektiven für die Behandlung der Hämophilie A mit Inhibitoren

Frankfurt am Main 07. März 2018. Ende Februar 2018 erzielte die Zulassung von Hemlibra® (Emicizumab) für die Routine-Prevention von Blutungen bei Menschen mit Hämophilie A und Inhibitoren gegen die Gerinnungsfaktoren VIII (FVIII) für alle Altersgruppen. Bei der Preisvereinbarung von Roche und Chugai stellte Prof. Dr. Johannes Oldenburg und Dr. Carmen Escudé die Ergebnisse der neu durchgeführten Studien vor. Sie berichteten über zusehendernde Studienergebnisse und die ersten Behandlungserfahrungen mit dem monoklonalen, spezifischen Antikörper, jenseits der Behandlung der Hämophilie A in den kommenden Jahren erwarteten, in die Entwicklung von FVIII-Produkten, die die erste wirksame subkutane Applikation von Hemlibra war in den Studien HAVEN 1 und HAVEN 2 sowie zu zusätzlicher Reduktion der Blutungsrisiken, wie sie in den internationalen Präventionsplan bis jetzt nicht erreicht werden konnte. 2

Das 65 % von einer schweren Hämophilie A betroffene Menschen bilden einer bisherigen Substitutionsbehandlung Inhibitoren gegen den Applikationsgerinnungsfaktor VIII, so dass diese rechtlich mit 3 Zuteilen werden in diesen Fällen Bypass-Probleme eingestuft, da bis zu mehrmals täglich Injektionen gepuffert werden müssen. Dennoch können Blutungsrisiko und deren langfristige Folgen, insbesondere Gelenkschäden, chronisch nicht verhindert werden.

## Hemlibra: Neues Wirkprinzip

Die Entwicklung von Hemlibra stellt einen globalen neuen Ansatz dar, der sich von der klassischen Substitutions- oder Faktor VIII-Präparation unterscheidet. Der monoklonale Antikörper übernimmt die Funktion von Faktor VIII in der Gerinnungskaskade. Durch seine spezifische Bindungsaktivität bringt er die Gerinnungsfaktoren IXa und X zusammen, so dass Faktor X aktiviert und die Gerinnungskaskade – auch in Gegenwart von Inhibitoren – weiter ablaufen kann. 4 Gegen Hemlibra selbst wurde in keiner der zusehendernden Phase-II-Studien eine Bildung von Inhibitoren beobachtet. 2

## Wirksamkeit der Studienpatienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen

Die Zulassung von Hemlibra basiert auf zwei Phase-II-Studien mit Patienten mit Hämophilie A und Inhibitoren im Alter von 7 bis 12 Jahren (HAVEN 01) und > 12 Jahren (HAVEN 02). In beiden Studien wurde Hemlibra einmal wöchentlich subkutan verabreicht, was aufgrund der sehr langen Halbwertszeit von 28-34 Tagen möglich ist. Sowohl in HAVEN 01 als auch in HAVEN 02 wurde das hohe hämolytische Potenzial von Hemlibra nachgewiesen. In der HAVEN 01-Studie wurden sich bei erwachsenen und jugendlichen Hämophilie A-Patienten mit Inhibitoren (n = 100) unter Hemlibra die jährliche Blutungsrisiko (summiert über die Anzahl geeigneter der Vermeidungstherapie gegenüber und 0,7 % (p < 0,0001) für Studienpatienten haben die Patienten Bypass-Medikamente nach Bedarf erhalten und waren dabei entweder dem Arm mit Hemlibra als Prophylaxe oder dem anderen Arm ohne Prophylaxe zugeordnet worden. Die Reduktion der Ereignisse war für alle untersuchten Blutungsarten – Spontanblutungen, Gelenksblutungen und Blutungen in schwerlich betroffenen Gelenken (Zusammenfassung) – nachweisbar. Bei 62,5 % der Teilnehmer mit Hemlibra-Propylaxe traten im 24-wöchigen Beobachtungszeitraum keine Blutungsereignisse auf, im Gegensatz zu 6,5 % in der Gruppe ohne Prophylaxe. Patienten, die vor Studienbeginn im Rahmen einer hochwirksamen Studie eine Prophylaxe mit Bypass-Produkten erhalten, haben nach Einleitung auf Hemlibra in einem hohen Patienten-Engagement ein 75 % signifikantes Risiko (ARR p < 0,0003). In dieser Gruppe bildeten 70,8 % der Teilnehmer ohne Blutungsereignisse. 5

## Ergebnisse aus Studien auch bei Kindern

Bei Kindern unter 12 Jahren mit Hämophilie A und Inhibitoren gegen Faktor VIII (n = 100) kann die Reduktion in HAVEN 02 noch größer sein. Bei 67 % der Kinder unter Hemlibra-Propylaxe wurden in einer Hemlibra-Gruppe keine behandelbaren Blutungen (AR 0,1 % (95 % CI: 0,03 bis 0,17)) beobachtet. In der Hemlibra-Gruppe (n = 10) zeigte zudem, dass Hemlibra bei Kindern, die zuvor mit einem Bypass-Medikament (Bismuthinibridin oder rFVIII) behandelt worden waren, die Anzahl behandelbarer Blutungen jährlich reduziert um 69 % (OR 0,31; 95 % CI: 0,04-2,04) verringerte. 6 Diese positiven Ergebnisse lassen sich laut Prof. Oldenburg inhaltlich für Experimentelle Hämophilie, Unvollständiges Bypass und mangelnde Präsenz von FVIII, vermutlich durch die Abhängigkeit von großer Inhibitor-Schweregraden, Gelenkschäden erklären. Aufgrund Gelenkschäden, wie sie sich häufig bei vielen erwachsenen Patienten mit Hämophilie A und Inhibitoren zeigen, seien zudem Trigger und Risikofaktor für schwere Blutungsereignisse. 7

In beiden Studien zeigte Hemlibra ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil: Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei 7 bis 10 % der Teilnehmer nach subkutaner Anwendung von Hemlibra auftraten, zählten Reaktionen an der Einspritzstelle, Kopfschmerzen und Arrhythmie. 1,2

## Was Hemlibra die Therapie der Hämophilie A verändern kann

Die Erteilung der Zulassung von Hemlibra-Zentren Rhein-Main (Rhein-Main-Hämostase-Zentrum) bestätigt auf Basis ihrer langjährigen Erfahrungen in der Behandlung, dass insbesondere die Therapie der Hämophilie A mit Inhibitoren die meist gefährlichen Patienten und ihre Eltern vor eine große Herausforderung stellt. Einmalig spielen dabei die weniger wirksamen und aufwendig anzuwendenden Bypass-Medikamente eine Rolle. Andererseits müssen bei der Durchführung einer Immuntherapie zur Eliminierung der Inhibitoren langdauernde und besonders strenge und aufwendige Therapiemaßnahmen ergriffen werden. Die Erteilung einer Zulassung für Hemlibra ist ein wichtiger Schritt, um diese unter Umständen wiederholte werden oder wieder auf Bypass-Produkten zurückgegriffen werden muss. Hemlibra hingegen hat in Studien gezeigt, dass es Blutungsereignisse reduziert oder verhindert kann. 2 Seine nur einmal wöchentlich subkutane Anwendung bedeutet darüber hinaus eine große Entlastung gegenüber häufiger intravenöser Gaben von Bypass-Produkten. Dr. Escudé betont, dass die Anwendung von Hemlibra in der Praxis positiv empfunden. „Die neue Therapie mit dem spezifischen Antikörper zeigt Patienten und ihren Angehörigen den wichtigsten Umgang mit der Erkrankung eröffnet. Alle Beteiligten können damit ein Stück Freiheit und einen bewährten Teil an Lebensqualität hinzugewinnen.“

## Literaturverzeichnis

1. Oldenburg J et al. N Engl J Med. 2017;377:808-818
2. Young G. Oral Communication Session, OC 24.1, Hematology/Oncology: Pediatric Aspects, 10/07/2017 USTH 2017
3. Tapiaño G et al. J Hematol Oncol. 2017; 6: 43
4. Sempol Z et al. PLUS One 2013; 8: 457479
5. Oldenburg J. Hematol Oncology Session, 10/07/2017, USTH 2017
6. Young G. Oral Communication Session 302, Disorders of Coagulation of Fibrinolytic Novel Therapies and Clinical Trials in Bleeding Disorders, 08/12/2017, ADH 2017

7 Dieses Dokument unterliegt einer zusätzlichen Genehmigung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen und aufgaben, geben Verleumdung einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (per eMail [drug\\_safety@roche.com](mailto:drug_safety@roche.com) oder Fax +49 7524 914-2102) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (per Fax oder E-Mail: +49 610277-1234).

## Ethische Kennzeichnung von biologischen Arzneimitteln in der medizinischen Kommunikation

Für die Patientenorientierung ist es wichtig, biologische Arzneimittel durch ihren Handelsnamen klar zu kennzeichnen. Nur so kann gewährleistet werden, dass mögliche Nebenwirkungen eindeutig einem bestimmten Produkt zugeordnet und zurückgeführt werden können. Analog europäischer behördlicher Vorgaben für die Dokumentation des Handelsnamens in der Patientenliste nennt Roche in Publikationen, Texten und Präsentationen ebenfalls neben dem internationalen Faktum auch den Handelsnamen.

## Über Hemlibra

Hemlibra (Emicizumab) ist ein spezifischer monoklonaler Antikörper, der speziell entwickelt wurde, um die Gerinnungsfaktoren IXa und X zu binden und dadurch die Aktivierung von Faktor X zu ermöglichen. Dieser Schritt erfolgt bei Menschen mit Hämophilie A unvollständig, so dass die Blutgerinnung normal ablaufen kann. Hemlibra wurde zunächst als einmal wöchentliche subkutane Applikation in den zusehendernden Studien HAVEN 1 und HAVEN 2 untersucht. Darüber hinaus wird es auch weiterhin im erweiterten HAVEN 02-Studienprogramm (HAVEN 3) und HAVEN 04 untersucht, für den Studienprogramm werden Menschen 7 bis 12 Jahre mit Hämophilie A mit oder ohne Inhibitoren gegen Faktor VIII mit Kindern unter 12 Jahren mit Hämophilie A und Inhibitoren gegen Faktor VIII. Wirksamkeit und Sicherheit des spezifischen Antikörpers werden über ein ganzjähriges Applikationsprogramm geprüft. Das klinische Programm zielt darauf ab, die Vorteile des jugendlichen Patienten bei der Behandlung der Hämophilie A besser darzustellen, als es Standardtherapien derzeit können. Dies betrifft vor allem die unter einer konventionellen Therapie mit Faktorpräparaten auftretenden Schweregraden in den Wirbelgelenken, die Bildung von Inhibitoren gegen Faktorpräparate sowie die Notwendigkeit häufiger venöser Zugänge. Hemlibra wird auf Basis von Grundforschung von Chugai in einer Kooperation zwischen Roche und Chugai entwickelt. An den klinischen Studien sind auch Hemlibra-Zentren in Deutschland beteiligt.

## Roche weltweit

Roche ist ein globales Unternehmen mit Vorreiterrolle in der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten und Diagnostika und ist darauf fokussiert, Menschen durch wissenschaftlichen Fortschritt ein besseres, längeres Leben zu ermöglichen. Dank der Kombination von Pharma und Diagnostika unter einem Dach ist Roche führend in der personalisierten Medizin – einer Strategie mit dem Ziel, jedem Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen.

Roche ist das größte Biotech-Unternehmen weltweit mit unterschiedlichen Medikamenten für die Onkologie, Immunologie, Infektionskrankheiten, Augenerkrankungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche ist auch der bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostika und gewebekompatiblen Implantaten und ein Pionier im Diabetesmanagement.

Seit der Gründung im Jahr 1896 verbindet Roche bestmögliche Wege, um Krankheiten zu verhindern, zu erkennen und zu behandeln und bietet einen nachhaltigen Beitrag zur gesellschaftlichen Entwicklung. Zum Ziel des Unternehmens gehört es durch Kooperationen mit allen relevanten Partnern den Zugang von Patienten zu medizinischen Innovationen zu verbessern. Auf der Liste der unverrückbaren Annahmen der Wirkungsgrundlagenorganisation stehen heute 30 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebenswichtige Antibiotika, Infusionsmittel und Krebsmedikamente. Ausgesprochen wurde Roche zudem bereits das neue Jahr in Folge als das nachhaltigste Unternehmen weltweit der Pharma-, Biotechnologie- und Life-Science-Branche im Dow Jones Sustainability Index.

Die Roche-Gruppe von Hainburg im Biedersee, Schweiz ist in über 100 Ländern tätig und beschäftigt 2017 weltweit rund 84.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Im Jahr 2017 investierte Roche CHF 10,4 Milliarden in Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von CHF 53,3 Milliarden. Generisch in den USA gehört vollständig zur Roche-Gruppe. Roche ist Marktführer bei Chugai Pharmaceuticals, Japan.

• Weitere Informationen finden Sie unter [www.roche.com](http://www.roche.com)

## Roche in Deutschland

Roche beschäftigt in Deutschland und 16.100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Bereichen Pharma und Diagnostika. Das Unternehmen ist in den Sparten in Gesundheits-Wirten (Roche Pharma AG), Mannheim (Roche Diagnostika GmbH), Roche Diagnostika Deutschland GmbH, Roche Diagnostics Care GmbH sowie Roche Diagnostics Care Deutschland GmbH und Forschung (Biotechnologie-Kompetenzentrum, Roche Diagnostik GmbH) vertreten. Die Schwerpunkte erstrecken sich über die gesamte Wertschöpfungskette der beiden Geschäftsbereiche Pharma und Diagnostik von Forschung und Entwicklung über Produktion, Logistik bis hin zur Marketing und Vertrieb, wobei jeder Standort neben dem Deutschland-Geschäft auch globale Aufgaben wahrnimmt. Roche bekennt sich klar zu den deutschen Standards und hat in den letzten fünf Jahren in diese rund 2,5 Milliarden Euro investiert.

• Weitere Informationen zu Roche in Deutschland finden Sie unter [www.roche.de](http://www.roche.de)

## Roche Pharma AG

Die Roche Pharma AG ist ein deutsches Gesundheits-Wirten Unternehmen mit rund 4.400 hochqualifizierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der deutschen Pharmazie. Dazu gehören Marketing und Vertrieb von Roche-Medikamenten in Deutschland sowie der Austausch mit Wissenschaftlichen Forschern und Ärzten in Praxis und Krankenhäusern. Im Bereich der klinischen Forschung koordiniert der Standort alle zusehendernden Studien für Deutschland sowie Studien für bereits auf dem Markt befindliche Produkte. Für den europäischen Raum erheben in Gesundheits-Wirten zudem zentrale Elemente der technischen Qualitätsicherung.

## Chugai Pharma

Chugai Pharmaceutical ist eines der führenden japanischen Pharmaunternehmen mit Fokus auf biotechnologische Produkte und neue innovative Therapieansätze – knapp 17 Prozent des Umsatzes werden in Forschung und Entwicklung investiert. 2017 beschäftigte Chugai 7.372 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Japan sowie in seinen Niederlassungen in Europa (u. a. auch in Deutschland), in den USA und Asien. Ein wichtiger Schritt für Chugai Pharma war die globale strategische Allianz mit Roche im Jahr 2002 bei gleichzeitiger Wahrung der unternehmerischen Unabhängigkeit des Unternehmens in den Ländern, in denen bereits eigene Firmen bestehen.

• Weitere Informationen unter [www.krankenpflege.com](http://www.krankenpflege.com)

---

Quelle: Roche Pharma 21.03.2019 (8)