

Concizumab (Hämophilie B)

Addendum zum Projekt A25-56
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The top row contains 18 squares, and the bottom row contains 18 squares. The top row has a long dark blue segment followed by several lighter blue and grey squares. The bottom row has a long dark blue segment followed by several lighter blue and grey squares.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-115

Version: 1.0

Stand: 26.09.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2097

DOI: 10.60584/A25-115

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Concizumab (Hämophilie B) – Addendum zum Projekt A25-56

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.09.2025

Interne Projektnummer

A25-115

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-115>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Concizumab (Hämophilie B); Addendum zum Projekt A25-56 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-115>.

Schlagwörter

Concizumab, Hämophilie B, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04083781

Keywords

Concizumab, Hemophilia B, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04083781

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Eignung der Studie explorer7 unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens und der nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen.....	2
2.2 Vom pU vorgelegte Analysen zu Endpunkten in den Kategorien Nebenwirkungen und Morbidität (PGI-C) sowie nachgereichte Informationen	3
2.2.1 Nachgereichte Informationen zu den Beobachtungsdauern.....	3
2.2.2 Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen.....	3
2.2.3 Endpunkt Symptomatik erhoben mit dem PGI-C.....	4
2.2.4 Verzerrungspotenzial	5
2.2.5 Ergebnisse.....	7
2.2.6 Übersicht über die Vor- und Nachteile der Therapie mit Concizumab.....	11
2.3 Zusammenfassung.....	11
3 Literatur	13
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	6
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	8
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität: Blutungsepisoden) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	9
Tabelle 4: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	10
Tabelle 5: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	14
Tabelle 7: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	16
Tabelle 8: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse
aPCC	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NRI	Non-Responder-Imputation
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.09.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-56 (Concizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Stellungnahmeverfahren legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens aus der Studie explorer7 vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen [2] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]. Das vorliegende Addendum umfasst auftragsgemäß die Einschätzung zur Eignung der Studie explorer7 unter Berücksichtigung

- der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten des pU (insbesondere der Analysen zu Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen und zum Patient Global Impression of Change [PGI-C]) sowie
- der vom pU nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen zur Anzahl und Beobachtungsdauer von Patienten der Studie explorer7, welche keine Beobachtungszeit von 24 Wochen aufweisen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Concizumab im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren, wurde die Studie explorer7 vorgelegt [4-8]. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A25-56 [1].

2.1 Eignung der Studie explorer7 unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens und der nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen

In der Dossierbewertung A25-56 wurde beschrieben, dass nicht hinreichend beurteilt werden kann, ob die unveränderte Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Kontrollarm der Studie explorer7 für alle Patienten eine adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Inhibitortiter, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit darstellt. Des Weiteren wurde in der Dossierbewertung beschrieben, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass für die Patienten in der Studie explorer7 eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten patientenindividuell geeignet gewesen sein könnte und dass nicht abschließend beurteilbar ist, ob für einzelne Patienten eine Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten infrage gekommen wäre.

Aus der Anhörung wurde deutlich [9], dass die Versorgung von Patienten mit einer Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren schwierig ist. Vonseiten der klinischen Experten wurde insbesondere das häufige Auftreten von allergischen Reaktionen auf Faktor-IX-Konzentrate einschließlich aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) benannt sowie die begrenzten Möglichkeiten einer Prophylaxe mit Faktor VIIa aufgrund der geringen Halbwertszeit und der damit verbundenen mehrmals täglichen Gabe. Insgesamt wurde aus der Diskussion deutlich, dass wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, die Behandlung von Patienten mit Hämophilie mit Faktor-IX-Inhibitoren eine individuelle Entscheidung ist, die von den genannten Faktoren abhängt und damit verbunden eine prophylaktische Behandlung häufig nicht infrage kommt.

Allerdings liegen für die Studie explorer7 weiterhin auch mit der Stellungnahme keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob die Fortführung der Bedarfsbehandlung für alle Patienten eine adäquate Vergleichstherapie darstellt bzw. für welchen Teil der Patienten der explorer7 eine Routineprophylaxe gegebenenfalls geeignet gewesen wäre. Für eine Abschätzung dieses Anteils wären insbesondere Angaben zur Anzahl der Patienten ohne vorangegangene allergische Reaktionen auf Faktor IX in Kombination mit Angaben zu deren Faktor-IX-Inhibitor-Titern erforderlich. Gemäß Angabe im Dossier hatten 4 Patienten im

Kontrollarm einen hohen Inhibitortiter (≥ 5 BE), Angaben zu allergischen Reaktionen in der Patientengeschichte fehlen jedoch.

Die Relevanz der Studie explorer7 wird daher unter Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens und der nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen weiterhin als unklar erachtet. Dies entspricht der Einschätzung in der Dossierbewertung A25-56. Diese Einschätzung hat sich auf Grundlage des Stellungnahmeverfahrens und der nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen nicht geändert, da weiterhin relevante Informationen, insbesondere zum Vorliegen allergischer Reaktionen auf Faktor IX und den Hemmkörpertitern, fehlen. Wie hoch der Anteil der Patienten im Kontrollarm ist, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, kann somit weiterhin nicht abgeschätzt werden.

2.2 Vom pU vorgelegte Analysen zu Endpunkten in den Kategorien Nebenwirkungen und Morbidität (PGI-C) sowie nachgereichte Informationen

2.2.1 Nachgereichte Informationen zu den Beobachtungsdauern

In den nach der mündlichen Anhörung vom pU nachgereichten Unterlagen werden Informationen zur Anzahl und Beobachtungsdauer von Patienten der Studie explorer7, welche keine Beobachtungszeit von 24 Wochen aufweisen, bereitgestellt. Der pU gibt an, dass im Kontrollarm insgesamt 12 Patienten eingeschlossen wurden. Darunter befänden sich 2 Patienten, die weniger als 24 Wochen in der Studie gewesen seien. Für diese 2 Patienten habe die Beobachtungsdauer 4,1 Wochen bzw. 16,3 Wochen betragen. Für 1 im Rahmen der Studie verstorbenen Patienten aus dem Interventionsarm habe die Beobachtungsdauer 5,7 Wochen betragen. Diese Angaben weichen von der Beschreibung des pU im Dossier insoweit ab, als dass dort angegeben wurde, dass alle Patienten im Kontrollarm die Beobachtungszeit von 24 Wochen abgeschlossen hätten. Darüber hinaus werden in der Stellungnahme andere Patientenzahlen für den Interventions- bzw. Kontrollarm benannt. So ist im Dossier beschrieben, dass im Interventionsarm insgesamt 12 Patienten die zulassungskonforme Dosierung nach der Unterbrechung erhielten und sich im Kontrollarm insgesamt 10 Patienten befinden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Angaben in der Nachreichung vertauscht wurden und die Angaben aus dem Dossier korrekt sind. Der Anteil der unvollständig beobachteten Patienten liegt somit im Interventionsarm bei circa 8 % und im Kontrollarm bei 20 %.

Die unvollständigen Beobachtungen der Patienten mit einer Beobachtungsdauer < 24 Wochen werden beim Verzerrungspotenzial berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.4).

2.2.2 Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen

Für die Nutzenbewertung hat der pU im Dossier zu den Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen in Bezug auf die Beobachtungsdauern und die berücksichtigten

Beobachtungszeiten widersprüchliche Angaben gemacht. Dies betraf zum einen die Angabe, dass in den Kontrollarm auch Beobachtungen aus der Extensionsphase eingegangen seien. Zum anderen gab es insgesamt diskrepante Angaben dazu, welche Beobachtungsdauern der jeweiligen Studienarme in den Auswertungen berücksichtigt wurden (siehe Dossierbewertung A25-56, Anhang B.1.1 unter Nebenwirkungen). Aus diesem Grund waren die vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Mit der Stellungnahme stellt der pU klar, dass die Auswertungen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen in Modul 4 B fälschlicherweise als Ergebnisse zu Woche 24 dargestellt wurden. Er stellt richtig, dass die dargestellten Ereignisse und Auswertungen den maximalen Beobachtungszeitraum, also im Interventionsarm die Zeit nach der Studienunterbrechung und somit vom Beginn der neuen Concizumab-Dosierung bis zum primären Datenschnitt sowie im Kontrollarm die Zeit von der Randomisierung bis zum Ende der Bedarfsbehandlung (unter Ausschluss der Extensionsphase) umfassten. Nach Angaben des pU im Dossier lagen die medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen im Interventionsarm bei 37,6 Wochen und im Kontrollarm bei 34,3 Wochen. Somit werden die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen dargestellt. Für die schweren UEs liegen, wie in der Dossierbewertung beschrieben, keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse (SUEs) legt der pU eine prädefinierte Operationalisierung thromboembolische Ereignisse als UE von besonderem Interesse (AESI) und eine Operationalisierung mit dem Term „embolic and thrombotic events“ als standardisierte Abfrage (SMQ) des Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vor. Für die Operationalisierung des AESI gibt der pU an, bestimmte thromboembolische Ereignisse wie bspw. disseminierte intravaskuläre Gerinnung oder thrombotische Mikroangiopathie zu berücksichtigen. Die AESI seien jedoch nicht auf die benannten Ereignisse begrenzt, sodass die Operationalisierung keine abschließende Liste an Ereignissen umfasst. Da nicht beurteilt werden kann, welche Ereignisse schlussendlich im AESI berücksichtigt werden sollten, wird für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse (SUEs) daher die Operationalisierung über die SMQ „embolic and thrombotic events“ dargestellt. Da sowohl für das AESI als auch für die SMQ keine Ereignisse aufgetreten sind, bleibt die Wahl der Operationalisierung hier insgesamt ohne Konsequenz.

2.2.3 Endpunkt Symptomatik erhoben mit dem PGI-C

Der pU hat mit dem Dossier Auswertungen zum Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem PGI-C vorgelegt. Die Patienten wurden befragt wie sie die Veränderung im Ausmaß ihrer körperlichen Funktionalität seit Beginn der Einnahme der Studienmedikation einschätzen. Zur Auswahl standen die Antwortmöglichkeiten sehr viel besser, mäßig besser, ein wenig besser, keine Veränderung, ein wenig schlechter, mäßig schlechter und sehr viel schlechter. Als Responder wurden Patienten mit einer Verbesserung von „sehr viel besser“ oder „mäßig

besser“ zu Woche 24 gewertet. In der Dossierbewertung A25-56 wurde in Bezug auf die patientenberichteten Endpunkte (PROs) beschrieben, dass diese nicht für die Bewertung herangezogen werden können, da für alle PROs die Rücklaufquoten bereits zur Baseline sehr gering seien und teilweise unter 50 % lägen. Mit der Stellungnahme verweist der pU darauf, dass für die Auswertung des PGI-C keine Angaben zu Baseline erforderlich sind. Dies ist sachgerecht. Der pU beschreibt, dass die Rücklaufquoten zu Woche 24 bei 81,8 % im Interventionsarm und bei 75,0 % im Kontrollarm gelegen haben und damit ausreichend hoch gewesen seien. Die Prozentangaben beziehen sich jedoch nicht auf die Intention-to-treat(ITT)-Population von 12 Patienten im Interventionsarm und 10 Patienten im Kontrollarm, sondern auf die Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt Woche 24 jeweils noch unter Beobachtung standen. Insgesamt bestand in beiden Armen ein hoher und zudem differenzieller Anteil an fehlenden Werten (Interventionsarm: 3/12 [25 %]; Vergleichsarm 4/10 [40 %]), die in der Analyse ersetzt wurden. Die vom pU präsentierte Analyse basierend auf der ITT-Population beruht auf Non-Responder-Imputationen (NRI). Im vorliegenden Fall wird eine NRI jedoch als nicht angemessen angesehen, d. h. es ist nicht ausreichend sicher, dass die Patienten, die nicht mehr unter Beobachtung stehen, keine Verbesserung erfahren konnten. Die Ergebnisse zum PGI-C werden daher nicht dargestellt.

2.2.4 Verzerrungspotenzial

In der Dossierbewertung A25-56 wurde beschrieben, dass die fehlende zeitliche Parallelität der beiden Studienarme der Studie explorer7 die interne Validität der Studie beeinträchtigt. Dies führte zur Einschätzung eines endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials. Der pU verweist in der Stellungnahme auf im European Public Assessment Report vorliegende Sensitivitätsanalysen [10], die gezeigt hätten, dass das Verzerrungspotenzial nicht durch die Studienunterbrechung beeinflusst worden sei. Unabhängig von der Frage, ob die vorgelegten Analysen geeignet wären zu zeigen, dass die Unterbrechung und fehlende zeitliche Parallelität keinen Einfluss auf die interne Validität der Studie haben, liegen diese nicht getrennt für Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B vor. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird daher weiterhin als hoch eingeschätzt.

Tabelle 1 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität ^a	Behandelte Blutungen ^b	Behandelte Gelenkblutungen ^b	Schwere Blutungen ^c	Vollständige Blutungsfreiheit ^d	Symptomatik (PGI-C)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Thromboembolische Ereignisse (SUEs) ^e	Weitere spezifische UEs
explorer7	H ^f	H ^g	H ^{g, h}	H ^{g, h}	┐	H ^{g, h}	┐	┐	H ^g	H ^{g, k}	H ^g	┐
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als spontane und traumatische Blutungsepisoden bzw. Gelenkblutungsepisoden; Blutungsereignisse, die innerhalb von 72 h nach Beendigung einer Behandlung mit einem Faktorpräparat an derselben anatomischen Stelle (inkl. einer Verschlechterung durch Schwellung oder Schmerzen) auftraten, wurden in 1 Blutungsepisode zusammengefasst. c. Als schwere Blutungen wurden u. a. Blutungen im intrakranialen oder retroperitonealen Raum sowie innere Nackenblutungen, Muskelblutungen mit Kompartmentsyndrom oder Blutungen mit einer signifikanten Abnahme des Hämoglobinspiegels (< 3 g/dl) eingestuft. Darüber hinaus wurden auch Blutungsepisoden, die eine Hospitalisierung benötigten oder lebensbedrohlich waren, als schwer gewertet. d. Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb der ersten 24 Wochen nach Beginn der neuen Concizumab-Dosierung im Interventionsarm sowie nach Randomisierung auf eine Bedarfsbehandlung im Kontrollarm kein behandeltes Blutungsereignis aufgetreten ist. e. operationalisiert mit der SMQ „embolic and thrombotic events“ f. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei jedem Endpunkt. g. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener bzw. unvollständig beobachteter Patienten (>10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 % Prozentpunkte) h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zur Bedarfsbehandlung von Durchbruchblutungen im Interventionsarm und Blutungen im Kontrollarm i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Nutzenbewertung A25-56 [1] j. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.3 k. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung l. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. H: hoch; N: niedrig; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis												

Für eine ausführliche Beschreibung zum Verzerrungspotenzial der bereits in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte wird auf die Dossierbewertung A25-56 verwiesen. Im Unterschied zur Dossierbewertung A25-56 ergibt sich durch die nachgereichten Angaben des pU zur Dauer der Nachbeobachtung basierend auf unvollständigen Beobachtungen, zusätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial.

Die Ergebnisse der hier zusätzlich dargestellten Endpunkte haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies ergibt sich für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und thromboembolische Ereignisse (SUEs) aus dem hohen studienübergreifenden Verzerrungspotenzial und unvollständigen Beobachtungen, und für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs zusätzlich aus der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

2.2.5 Ergebnisse

Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Concizumab bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA sowie eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, finden sich in Anhang A.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Concizumab		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
explorer7					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	12	2 (16,7)	10	0 (0)	4,23 ^b [0,23; 79,10]; 0,207 ^c
Morbidität					
vollständige Blutungsfreiheit	12	9 (75,0)	10	1 (10,0)	7,50 [1,14; 49,54]; 0,002 ^d
Symptomatik (PGI-C) ^e	keine geeigneten Daten ^e				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	12	6 (50,0)	10	3 (30,0)	–
SUEs	12	2 (16,7)	10	2 (20,0)	0,83 ^b [0,14; 4,90]; 0,911 ^c
Abbruch wegen UEs	12	1 (8,3)	10	0 (0)	2,54 ^b [0,11; 56,25]; 0,512 ^c
thromboembolische Ereignisse (SUEs)	12	0 (0)	10	0 (0)	–
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) c. berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test) d. eigene Berechnung: Effekt und KI: asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11]) e. keine geeigneten Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.3 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität: Blutungsepisoden) – RCT, direkter Vergleich:
Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Concizumab		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
	N	ABR [95 %-KI]	N	ABR [95 %-KI]	ABR-Verhältnis ^a [95 %-KI]; p-Wert
explorer7					
Morbidität					
behandelte Blutungen (jährliche Blutungsrate)					
behandelte Blutungen ^b	12	1,37 [0,54; 3,46]	10	7,04 [3,08; 16,08]	0,19 [0,06; 0,65]; 0,008
behandelte Gelenk- blutungen ^b	12	0,91 [0,37; 2,24]	10	5,25 [2,61; 10,58]	0,17 [0,06; 0,52]; 0,002
schwere Blutungen				keine geeigneten Daten ^c	
<i>ergänzend dargestellt:</i>					
behandelte Ziel- gelenkblutungen ^b	12	0,21 [0,04; 1,01]	10	0,92 [0,26; 3,20]	0,23 [0,05; 1,13]; 0,070
alle behandelten und unbehandelten Blutungen ^b	12	3,15 [1,60; 6,19]	10	9,06 [4,56; 18,00]	0,35 [0,13; 0,90]; 0,029
a. Berechnet mittels negativ-binomialer Regression adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable. b. operationalisiert als spontane und traumatische Blutungsepisoden bzw. Gelenkblutungsepisoden; Blutungsereignisse, die innerhalb von 72 h nach Beendigung einer Behandlung mit einem Faktorpräparat an derselben anatomischen Stelle (inkl. einer Verschlechterung durch Schwellung oder Schmerzen) auftraten, wurden in 1 Blutungsepisode zusammengefasst. c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-56 [1] ABR: annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 4: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Concizumab			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	
explorer7							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2		keine geeigneten Daten ^a					
a. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-56 [1] KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Mortalität

Gesamt mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Behandelte Blutungen sowie behandelte Gelenkblutungen

Für die Endpunkte behandelte Blutungen sowie behandelte Gelenkblutungen, jeweils operationalisiert als jährliche Blutungsraten, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Concizumab.

Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Dossierbewertung A25-56).

Vollständige Blutungsfreiheit

Für den Endpunkt vollständige Blutungsfreiheit zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Concizumab.

Symptomatik (erhoben mittels PGI-C)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem PGI-C, liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Dossierbewertung A25-56).

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Thromboembolische Ereignisse (SUEs)

Im Endpunkt thromboembolische Ereignisse (SUEs) lagen in beiden Armen keine Ereignisse vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

2.2.6 Übersicht über die Vor- und Nachteile der Therapie mit Concizumab

Insgesamt finden sich ausschließlich Vorteile von Concizumab im Vergleich mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren:

Endpunkte mit Vorteilen von Concizumab

Alle Endpunkte sind der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

- behandelte Blutungen
- behandelte Gelenkblutungen
- vollständige Blutungsfreiheit

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Concizumab aus der Dossierbewertung A25-56 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Concizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-56 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung: ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)^d oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa^{e, f} oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten^g	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um mit Faktor IX substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). d. Es wird davon ausgegangen, dass das Arzneimittel FEIBA weiterhin sowohl zur Bedarfsbehandlung als auch zur Routineprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zugelassen ist. e. Der Einsatz von Eptacog alfa als Routineprophylaxe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie kommt ausschließlich für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen ein hoher Bethesda-Titer (≥ 5 BE) vorliegt und aufgrund von allergischen Reaktionen kein Einsatz von Faktor-IX-haltigen Präparaten möglich ist. f. Aufgrund der möglichen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen kommen für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Routineprophylaxe mit Präparaten, welche Faktor IX enthalten nicht in Betracht. Für diese Patientengruppe steht keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist daher in der Gesamtschau festzustellen, dass für diese Patientenpopulation die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Eptacog alfa zur Routineprophylaxe den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. g. Die nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität unter 5 BE eine Gabe von Faktor-IX-Konzentrat. Bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität über 5 BE oder bei Versagen der Faktor-IX-Präparate kommt rekombinanter aktivierter Faktor VII und aktivierter Prothrombinkomplex infrage. AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BE: Bethesda Einheit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Concizumab (Hämophilie B); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-56>.
2. Novo Nordisk. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2054: Concizumab (Hämophilie B); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1211/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novo Nordisk Pharma. Concizumab (Alhemo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 10.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1211/#dossier>.
4. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors [online]. [Zugriff: 16.05.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.
5. Novo Nordisk. Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors; study NN7415-4311; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2022.
6. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors [online]. 2025 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506832-33-00>.
7. Novo Nordisk. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors (explorer7) [online]. 2025 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083781>.
8. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med 2023; 389(9): 783-794. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216455>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Concizumab (D-1187 + D-1188); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 16.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1211/2025-09-09_Wortprotokoll_Concizumab_D-1188.pdf.
10. European Medicines Agency. Alhemo; Assessment report [online]. 2024. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alhemo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOC^c und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Routineprophylaxe mit Concizumab N = 12	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten N = 10
explorer7		
Gesamtrate UEs	6 (50,0)	3 (30,0)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (10,0)
Rötung der Bindehaut	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (10,0)
Verstopfung	0 (0)	1 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (25,0)	1 (10,0)
Pyrexie	1 (8,3)	1 (10,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (25,0)	2 (20,0)
COVID-19	1 (8,3)	1 (10,0)
Atemwegsinfektion, viral	0 (0)	1 (10,0)
Subkutaner Abszess	0 (0)	1 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (16,7)	3 (30,0)
Fraktur der unteren Gliedmaßen	0 (0)	1 (10,0)
Verkehrsunfall	1 (8,3)	1 (10,0)
Hautabschürfung	0 (0)	1 (10,0)
Tibiafraktur	0 (0)	1 (10,0)

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Routineprophylaxe mit Concizumab N = 12	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten N = 10
Untersuchungen	1 (8,3)	1 (10,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0 (0)	1 (10,0)
Blutdruck erhöht	0 (0)	1 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (10,0)
Rückenschmerzen	0 (0)	1 (10,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (10,0)
Fibrom	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (16,7)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (10,0)
Hämaturie	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (8,3)	1 (10,0)
Erythem	0 (0)	1 (10,0)
Pruritus	0 (0)	1 (10,0)
Gefäßerkrankungen	1 (8,3)	1 (10,0)
Hämatome	0 (0)	1 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 7: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Routineprophylaxe mit Concizumab N = 12	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten N = 10
explorer7		
Gesamtrate SUEs	2 (16,7)	2 (20,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (8,3)	1 (10,0)
COVID-19	1 (8,3)	1 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (8,3)	1 (10,0)
Femurfraktur	1 (8,3)	0 (0)
Humerusfraktur	1 (8,3)	0 (0)
Fraktur der unteren Gliedmaßen	0 (0)	1 (10,0)
Verkehrsunfall	1 (8,3)	1 (10,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (10,0)
Hämatome	0 (0)	1 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 8: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Routineprophylaxe mit Concizumab N = 12	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten N = 10
SOC PT		
explorer7		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	1 (8,3)	0 (0)
Abbrüche wegen UEs nach SOC/PT	k. A.	
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		