

Concizumab (Hämophilie B)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page below the title. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-124

Version: 1.0

Stand: 29.12.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2165

DOI: 10.60584/A25-124

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Concizumab (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.09.2025

Interne Projektnummer

A25-124

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-124>

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); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-124>.

Schlagwörter

Concizumab, Hämophilie B, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords

Concizumab, Hemophilia B, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Anna-Katharina Barnert
- Dorothee Ehlert
- Moritz Felsch
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Snjezana Petzler
- Min Ripoll

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Concizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Concizumab wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Concizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab	I.5
Tabelle 3: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab	I.8
Tabelle 5: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Concizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.09.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ^c	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit dem pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Concizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Der pU stellt in Anhang 4 G ergänzend die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie explorer8 dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie explorer8 nicht für die vorliegende Fragestellung geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Concizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Bei der Studie explorer8 handelt es sich um eine offene, multizentrische, teilweise randomisierte Zulassungsstudie von Concizumab. Eingeschlossen wurden männliche Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit angeborener schwerer Hämophilie A (Faktor VIII $< 1\%$) oder mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktor IX $\leq 2\%$) und einem Körpergewicht > 25 kg ohne Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren ($\geq 0,6$ Bethesda Einheiten) in den letzten 5 Jahren.

Im randomisierten Teil der Studie wurde eine Routineprophylaxe mit Concizumab (Interventionsarm) mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten (Kontrollarm) verglichen.

Der G-BA hat eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Concizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Concizumab.

Tabelle 3: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ^c	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX $\leq 2\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX $\leq 2\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ^c	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Concizumab (Stand zum 03.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Concizumab (letzte Suche am 03.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Concizumab (letzte Suche am 03.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Concizumab (letzte Suche am 03.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Concizumab (letzte Suche am 13.10.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Concizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU stellt die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie explorer8 [2] ergänzend in Anhang 4 G des Dossiers für die relevante Teilpopulation der Patienten mit einer mittelschweren / schweren Hämophilie B dar. Da die Vergleichstherapie in der Studie explorer8 nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, zieht er diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Auf Basis der Produkteigenschaften von Concizumab in Kombination mit einem innovativen Applikationssystem sieht der pU insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Concizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie explorer8 nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Concizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Fragestellung abzuleiten. Nachfolgend wird die Studie explorer8 beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU ergänzend dargestellte Evidenz – Studie explorer8

Bei der Studie explorer8 handelt es sich um eine offene, multizentrische, teilweise randomisierte Zulassungsstudie von Concizumab bestehend aus einem Hauptteil mit 2 randomisierten und 2 nicht randomisierten Behandlungsarmen sowie einer Extensionsphase. Eingeschlossen wurden männliche Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit angeborener schwerer Hämophilie A (Faktor VIII $< 1\%$) oder mittelschwerer / schwerer Hämophilie B

(Faktor IX $\leq 2\%$) und einem Körpergewicht > 25 kg ohne Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren ($\geq 0,6$ Bethesda Einheiten) in den letzten 5 Jahren. Der Hauptteil der Studie betrug für die Concizumab-Arme 32 Wochen und für den Kontrollarm 24 Wochen. Nach Abschluss des Hauptteils konnten alle Patienten eine Routineprophylaxe mit Concizumab im Rahmen einer Extensionsphase erhalten. Die Extensionsphase der Studie ist noch laufend und hat eine geplante Studiendauer von bis zu 345 Wochen für die Concizumab-Arme und bis zu 353 Wochen für den Kontrollarm.

Im randomisierten Teil der Studie wurde während des Hauptteils eine Routineprophylaxe mit Concizumab (Interventionsarm) mit einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten (Kontrollarm) verglichen. Für eine Randomisierung mussten die Patienten in den letzten 24 Wochen vor Screening eine Bedarfsbehandlung mit einem Faktorpräparat erhalten haben. Außerdem mussten die Patienten entweder mindestens 5 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen (bzw. mindestens 10 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen) vor Screening gehabt haben oder aus der nicht interventionellen Studie explorer6 in die Studie explorer8 überführt worden sein. Die Patienten (N = 63) wurden in einem Verhältnis von 2:1 den einzelnen Armen zufällig zugeteilt und dabei nach dem Hämophilie-Typ (A vs. B) und der Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen (< 9 vs. ≥ 9 Blutungsepisoden) stratifiziert. Dabei wurden insgesamt 36 Patienten mit Hämophilie B einer Routineprophylaxe mit Concizumab (n = 24) oder der Fortführung ihrer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten (n = 12) zugeteilt.

Im Rahmen des Studienprogramms zu Concizumab traten bei 3 Patienten 5 schwerwiegende, nicht-fatale thromboembolische Ereignisse unter einer Behandlung mit Concizumab auf (davon 2 Patienten in der Studie explorer8). Daraufhin wurde das Studienprogramm und somit auch die Studie explorer8 im Zeitraum März bis August 2020 pausiert. Nach Wiederaufnahme der Studie wurde die Concizumab-Dosierung von einem ursprünglich festen körperlsgewichtsabhängigen Regime (0,25 mg/kg Körpergewicht) auf ein variables, von der Concizumab-Plasmakonzentration zu Woche 4 abhängiges und bis Woche 8 einzustellendes Regime geändert (nach einer initialen Tagesdosis von 0,20 mg/kg). Dieses angepasste Dosisregime entspricht der letztlich zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation [3]. Durch die neu eingeführte Dosisfindungsphase verlängerte sich die Behandlungsdauer im Interventionsarm von ursprünglich 24 Wochen auf 32 Wochen. Die Behandlungsdauer im Kontrollarm blieb hingegen bei 24 Wochen unverändert. Der randomisierte Teil der Studie explorer8 wurde nach der Behandlungspause ausschließlich mit neu eingeschlossenen Patienten mit einer Dosierung gemäß Fachinformation wieder aufgenommen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungen im Erhebungszeitraum. Darüber hinaus wurden Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Keine Daten zum Vergleich von Concizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In den Vergleichsarm der Studie explorer8 eingeschlossene Patienten erhielten dagegen eine Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Concizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ^c	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Haematol 2024; 11(12): e891-e904. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(24\)00307-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00307-7).
3. Novo Nordisk. Alhemo [online]. 08.2025 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Concizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
concizumab OR MAB-2021 OR NNC-0172-2021 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
concizumab* OR MAB-2021 OR MAB2021 OR (MAB 2021) OR NNC-0172-2021 OR NNC01722021 OR (NNC 0172 2021)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
concizumab, MAB-2021, MAB2021, NNC-0172-2021, NNC01722021 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Für eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels sind die Informationen in der Fachinformation zu berücksichtigen und die im Risiko-Management-Plan genannten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen umzusetzen. Die Anwendung von Concizumab ist für die Anwendungsgebiete HA und HB identisch.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Alhemo® entnommen:

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung soll unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie und/oder anderen Blutgerinnungsstörungen eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung soll im blutungsfreien Zustand begonnen werden.

Die Behandlung mit rFVIIa sollte mindestens 12 Stunden vor Beginn der Concizumab Therapie, die Behandlung mit aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrate) mindestens 48 Stunden vorher abgesetzt werden. Die prophylaktische Anwendung von Faktor-VIII-(FVIII) und Faktor-IX- (FIX) Produkten sollte zwei Halbwertszeiten vor Beginn der Concizumab-Prophylaxe beendet werden. Es liegen keine klinischen Studiendaten vor, die den Umstieg von Nicht-Faktor-Therapien auf Concizumab unterstützen. Ein Auswaschintervall von ungefähr 5 Halbwertszeiten der vorherigen Therapie, basierend auf der in der jeweiligen SmPC angegebenen Halbwertszeit, kann vor Beginn der Concizumab-Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Hämostatische Unterstützung mit Faktorprodukten oder Bypassing-Präparaten kann während des Wechsels von nicht-faktorbasierten Produkten erforderlich sein.

Das empfohlene Dosierungsschema ist

- Tag 1: eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg einmal.*
- Tag 2 und bis zur individuellen Erhaltungsdosis (siehe unten): einmal tägliche Dosis von 0,20 mg/kg.*

- 4 Wochen nach Behandlungsbeginn: Messung der Concizumab-Plasmakonzentration vor Verabreichung der nächsten geplanten Dosis. Die Messung muss mit einem validierten In-vitro-Diagnostikum durchgeführt werden.
- Wenn das Ergebnis der Concizumab-Plasmakonzentration verfügbar ist: Die individuelle Erhaltungsdosis wird einmalig basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration festgelegt, wie in Tabelle 1 der Fachinformation bzw. wie im vorliegenden Modul unten in Tabelle 11-12 angegeben.

Tabelle 11-12: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration

Concizumab-Plasmakonzentration	Einmal tägliche Dosis Alhemo®
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200–4 000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/ml	0,15 mg/kg
kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ng: Nanogramm	

Die Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis sollte so bald wie möglich erfolgen (sobald das Ergebnis der Concizumab-Plasmakonzentration vorliegt) und wird spätestens 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung empfohlen. Je nach Gesundheitszustand des Patienten können nach 8 Wochen mit der gleichen Erhaltungsdosis weitere Messungen der Concizumab-Plasmakonzentration vorgenommen werden. Dies sollte beispielsweise in Betracht gezogen werden, wenn bei einem Patienten die Blutungshäufigkeit steigt, sich das Körpergewicht stark verändert, der Patient Dosen vor der Einstellung der Erhaltungsdosis ausgelassen hat oder eine Begleiterkrankung hinzukommt, die zu einer Erhöhung des Gesamtrisikos für Thromboembolien führen kann.

Da Concizumab nach Körpergewicht dosiert wird (mg/kg), ist es wichtig, die Dosis (mg) neu zu berechnen, wenn sich das Körpergewicht ändert.

Dauer der Behandlung

Alhemo® ist für die Langzeitprophylaxe bestimmt.

Versäumte Dosis

Concizumab kann zu jeder Tageszeit verabreicht werden.

Es ist wichtig, dass sich jeder Patient an seine tägliche Dosierung hält. Die Adhärenz ist in den ersten 4 Wochen besonders wichtig, um sicherzustellen, dass, basierend auf der Plasmakonzentration von Concizumab in Woche 4, eine korrekte Erhaltungsdosis

festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation unter Dosierung). Patienten, die während dieser Zeit Dosen versäumen, sollten die Behandlung so bald wie möglich mit der anfänglichen Tagesdosis von 0,2 mg/kg fortsetzen und ihren Arzt informieren.

Versäumte Dosen nach Festlegung der Erhaltungsdosis

*Die folgenden Dosierungsrichtlinien sollten **NUR** angewendet werden, wenn ein Patient vergessen oder versäumt hat, sich seine einmal tägliche Erhaltungsdosis zu verabreichen.*

- 1 versäumte tägliche Dosis: Der Patient sollte die tägliche Erhaltungsdosis ohne zusätzliche Dosis wieder aufnehmen.*
- 2 bis 6 versäumte Tagesdosen in Folge: Der Patient sollte die Tagesdosis zweimal verabreichen (als zwei separate Injektionen, die jeweils einer Tagesdosis entsprechen) und dann ab dem nächsten Tag mit der täglichen Erhaltungsdosis fortfahren.*
- 7 oder mehr versäumte Tagesdosen in Folge: Der Patient sollte sofort seinen Arzt kontaktieren. Der Patient muss möglicherweise eine neue Aufsättigungsdosis erhalten, bevor er seine tägliche Erhaltungsdosis am nächsten Tag nach sorgfältiger Abwägung des klinischen Bildes fortsetzen kann.*

Im Zweifelsfall sollte sich der Patient an seinen Arzt wenden.

Umgang mit Durchbruchblutungen

Bei Durchbruchblutungen sollte keine Anpassung der Dosis von Alhemo® vorgenommen werden.

Die Ärzte sollten mit dem Patienten und/oder der Pflegeperson gegebenenfalls über die Dosis und das Dosierschema von Bypassing-Präparaten während der Prophylaxe mit Concizumab sprechen.

Die Behandlung mit FVIII, FIX oder Bypassing-Präparaten (z. B. rFVIIa oder aPCC) kann bei Durchbruchblutungen angewendet werden, wobei Dosis und Behandlungsdauer vom Ort und Schweregrad der Blutung abhängen.

Bei leichten und mittelschweren Blutungen, die eine zusätzliche Behandlung mit FVIII, FIX oder Bypassing-Präparaten erfordern (z. B. rFVIIa oder aPCC), werden die niedrigste zugelassene Dosis und das Dosisintervall gemäß der zugelassenen Fachinformation empfohlen. Außerdem wird für aPCC eine maximale Dosis von 100 E/kg Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Bei schweren Blutungen wird empfohlen, sich an das Dosierschema in der zugelassenen Fachinformation für das jeweilige Arzneimittel basierend auf der klinischen Beurteilung zu halten.

Vorgehensweise im perioperativen Kontext

Bei kleineren Operationen ist keine Dosisanpassung von Alhemo® erforderlich.

Vor größeren operativen Eingriffen ist ein in der Behandlung von Hämophilie und / oder Blutungsstörungen erfahrener Arzt hinzuzuziehen. Da nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Concizumab während größerer operativer Eingriffe vorliegen, wird im Allgemeinen empfohlen, die Behandlung mit Concizumab mindestens 4 Tage vor einer größeren Wahloperation auszusetzen. Die Concizumab Therapie kann 10–14 Tage nach der Operation mit der gleichen Erhaltungsdosis ohne neue Aufsättigungsdosis und unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes des Patienten wieder aufgenommen werden.

Die Kriterien für einen größeren operativen Eingriff sind jedes invasive operative Verfahren, das ≥ 3 Dosen einer Bypassing-Therapie erfordert und/oder bei dem einer oder mehrere der folgenden Eingriffe stattfinden:

- Eröffnung einer Körperhöhle*
- Durchtrennung des Mesothels (z. B. Pleura, Peritoneum oder Dura mater)*
- Eröffnung einer Faszienebene*
- Entfernung eines Organs*
- Operative Veränderung der normalen Anatomie.*

Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Verwendung von Concizumab bei Patienten, die eine fortlaufende ITI, eine Desensibilisierungsstrategie zur Eliminierung von Inhibitoren erhalten, sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die potenziellen Vorteile und Risiken sollten sorgfältig abgewogen werden, falls eine Fortführung oder Initiierung einer Concizumab Therapie während einer ITI in Betracht gezogen wird.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen begrenzte Daten zur

Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen nur begrenzte oder keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung vor, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen nur begrenzte oder keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alhemo® bei Kindern im Alter von < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Alhemo® ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Concizumab wird in einem gebrauchsfertigen Fertigpen geliefert. Nadeln sind nicht enthalten, siehe Abschnitt 6.5 der Fachinformation.

Concizumab sollte täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt verabreicht werden, nicht zwingend jeden Tag zur selben Zeit.

Concizumab kann nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft und nach dem Lesen der Bedienungsanleitung vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson verabreicht werden.

Concizumab wird als subkutane Injektion in den Bauch oder Oberschenkel verabreicht, wobei die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt wird. Subkutane Injektionen sollten nicht an Stellen verabreicht werden, an denen die Haut schmerzempfindlich, gerötet oder hart ist oder an denen sich blaue Flecken, Muttermale oder Narben befinden.

Für jede Injektion sollte immer eine neue Nadel verwendet werden.

Jeder Alhemo® Fertigpen ist zur Verwendung durch einen einzigen Patienten bestimmt. Ein Alhemo® Fertigpen darf nicht von mehreren Patienten gemeinsam verwendet werden, auch wenn die Nadel gewechselt wird.

Eine umfassende Anleitung zur Verabreichung des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.6 der Fachinformation und in der Gebrauchsinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Concizumab traten innerhalb der ersten Behandlungswochen allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf, einschließlich Krankenhausaufenthalten und endgültigem Abbruch der Therapie. Die Patienten sollten über die Anzeichen akuter Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden.

Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte der Patient angewiesen werden, die Anwendung von Alhemo® abubrechen und den Arzt zu kontaktieren, der eine angemessene Behandlung sicherstellen sollte.

Immunogenität

Die Entwicklung von neutralisierenden Anti-Concizumab-Antikörpern, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, hat nicht zu einem Wirksamkeitsverlust geführt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten mit klinischen Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts (z. B. Zunahme von Durchbruchblutungen) sollten jedoch untersucht werden, um die Ätiologie zu beurteilen, und andere therapeutische Optionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn der Verdacht auf neutralisierende Anti-Concizumab-Antikörper besteht.

Thromboembolische Ereignisse

Es wurden Fälle von nicht tödlichen arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen unter Concizumab in klinischen Studien berichtet. Diese Fälle traten bei Patienten mit multifaktoriellen Risikofaktoren einschließlich hochdosierter oder häufiger Anwendung von Therapien für Durchbruchblutungen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten, die mit Concizumab behandelt werden, sollten über das Auftreten von Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse informiert und überwacht werden. Bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse sollte Concizumab abgesetzt und weitere Untersuchungen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Es ist sorgfältig abzuwägen, ob der potenzielle Nutzen einer Concizumab Behandlung das potenzielle Risiko bei Patienten mit einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse überwiegt. Diese Abwägung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

In Fällen, bei denen der Gewebefaktor überexprimiert wird (z. B. fortgeschrittene atherosklerotische Erkrankung, Quetschverletzung, Krebs oder Septikämie), kann ein Risiko für thromboembolische Ereignisse oder disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) bestehen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Concizumab gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Auswirkungen von Concizumab auf Gerinnungstests

Die Therapie mit Concizumab führt nicht zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der Standardwerte der Gerinnung einschließlich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) und Prothrombinzeit (Prothrombin Time, PT).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,25 mg Polysorbat 80 in jedem ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Es wurde eine Toxizitätsstudie zu Arzneimittelwechselwirkungen von rFVIIa

an mit Concizumab behandelten Cynomolgus-Affen durchgeführt. Bei normal koagulierenden Affen wurden keine Anzeichen einer Thrombose oder andere unerwünschte Befunde beobachtet, wenn drei aufeinanderfolgende Dosen von bis zu 1 mg/kg rFVIIa zusätzlich zu Concizumab im Steady State hinzugefügt wurden, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

In-vitro- und Ex-vivo-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit rFVIIa, aPCC, rFVIII oder rFIX im Blut von Hämophilie-Patienten durchgeführt, die eine prophylaktische Behandlung mit Concizumab erhielten. Diese Studien deuteten nicht auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen hin.

Eine additive und manchmal synergistische Erhöhung des Thrombin-Peaks, wie im Thrombin-Generierungstest quantifiziert, wurde im Plasma von Hämophilie-Patienten beobachtet, die eine prophylaktische Behandlung mit Concizumab erhielten und gleichzeitig rFVIII, rFIX oder Bypass-Mittel wie rFVIIa und aPCC erhielten. Abhängig von den Konzentrationen von Concizumab und den hämostatischen Mitteln reichte die Wirkung auf den Thrombin-Peak von additiv bei allen hämostatischen Mitteln bis hin zu einer zusätzlichen Erhöhung um 40 % bei rFVIIa, 33 % bei aPCC, 22 % bei rFVIII und weniger als 13 % bei rFIX.

Die Zugabe von Concizumab zu Plasma, das ein sequenzidentisches Analogon (SIA) von Emicizumab enthielt, führte zu einer 33 % synergistischen Wirkung, ohne die bekannte positive Wechselwirkung zwischen Emicizumab-SIA und aPCC oder die negative Wechselwirkung zwischen Emicizumab-SIA und rFVIII zu verstärken. Die Arzneimittelwechselwirkung zwischen Concizumab und rFVIIa hielt an, wenn sie mit Emicizumab-SIA kombiniert wurde.

Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die eine Concizumab Prophylaxe erhalten, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter, die Concizumab erhalten, müssen während der Behandlung mit Concizumab und bis 7 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Der Nutzen und die thromboembolischen Risiken der verwendeten Verhütungsmittel sollten vom behandelnden Arzt abgewogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Concizumab bei schwangeren Frauen vor. Mit Concizumab wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Concizumab bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Concizumab sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Concizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen abfallen; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Concizumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Zur Fertilität liegen keine Daten beim Menschen vor. Daher ist die Wirkung von Concizumab auf die männliche und weibliche Fertilität unbekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Alhemo® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Concizumab basiert auf Daten aus klinischen Studien. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Concizumab waren thromboembolische Ereignisse (0,9 %) und Überempfindlichkeit (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf Daten aus der Überwachung nach Markteinführung und gepoolten Daten aus den klinischen Studien NN7415-4159 (Phase Ib), NN7415-4310 (Phase II), NN7415-4255 (Phase II), NN7415-4311 (Phase III) und NN7415-4307 (Phase III), bei denen insgesamt 320 männliche Patienten mit Hämophilie A

mit und ohne Hemmkörper und Hämophilie B mit und ohne Hemmkörper mindestens eine Dosis Concizumab als Routineprophylaxe erhielten. Die Patienten waren für insgesamt 475 Expositionsjahre exponiert.

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Klassifizierung (Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung) aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, siehe Tabelle 2 der Fachinformation bzw. Tabelle 11-13 des Dossiers.

Tabelle 11-13: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
Gefäßerkrankungen	Thromboembolische Ereignisse	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in allen klinischen Studien mit Mehrfachdosen berichtet. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Erythem an der Injektionsstelle (5,9 %), blauer Fleck an der Injektionsstelle (4,4 %) und Hämatom an der Injektionsstelle (4,1 %). Die Mehrzahl wurde als leicht eingestuft.

Kinder und Jugendliche

78 der Studienteilnehmer waren Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre). Das Sicherheitsprofil war bei jugendlichen und erwachsenen Patienten vergleichbar und wie für die Altersgruppe zu erwarten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Concizumab bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Concizumab vor. Für Fälle mit bis zum 5-Fachen der vorgesehenen Dosis wurden keine klinischen Folgen berichtet. Eine versehentliche Überdosierung kann zu Hyperkoagulabilität führen und Patienten sollten sich zur Überwachung an ihren Arzt wenden.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).II.10	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.18
II 4 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTD	Common Technical Document
DHR	Deutsches Hämophileregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie B stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Concizumab angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX < 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren.

Der pU geht bei der Herleitung der Zielpopulation davon aus, dass Hämophilie B nahezu ausschließlich Männer betrifft.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation um Faktor-IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

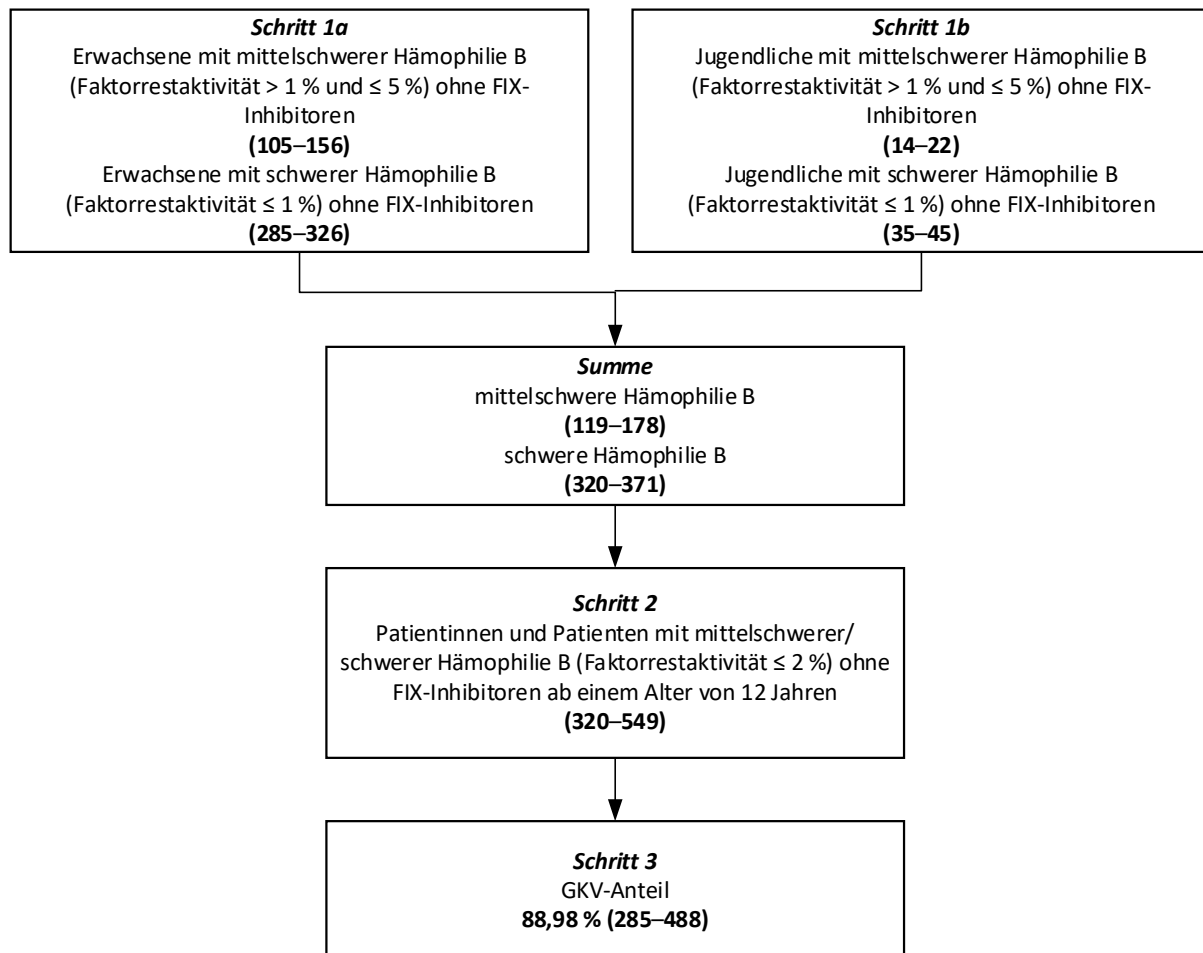
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die vollständige Verhinderung von Blutungsereignissen für viele Patientinnen und Patienten ein bislang unerreichtes Ziel darstellt, sodass weiterer medizinischer Bedarf an innovativen therapeutischen Ansätzen besteht. Zudem sei in diesem Zusammenhang die Vermeidung weiterer Folgekomplikationen, die Prävention der Hemmkörperentwicklung, eine geringere Behandlungsbelastung durch eine einfachere Applikationsform erforderlich.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung nur die männliche Bevölkerung und schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 3 Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
FIX: Faktor--IX

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1a: Erwachsene mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität ≤ 5 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Für die Bestimmung von Prävalenzraten der männlichen Erwachsenen mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität ≤ 5 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren greift der pU auf eine geschlechterunabhängige Anfrage (Stand: September 2024) an das Deutsche Hämophileregister (DHR) zurück. Hierbei wurden Fallzahlen der gemeldeten substitutionspflichtigen Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B der Jahre 2017 bis 2023 [2] differenziert nach mittelschwerer (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %) und schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität ≤ 1 %) jeweils ohne Inhibitoren sowie differenziert nach Erwachsenen bzw. Kindern und Jugendlichen zur Verfügung gestellt. Auf Grundlage des Bevölkerungsstands der jeweiligen Jahre [3] bildet er anschließend eine Spanne über die jeweilige niedrigste bzw. höchste Prävalenzrate:

mittelschwere Hämophilie B

- Untergrenze (2017): 0,31 pro 100 000 erwachsene männliche Personen
- Obergrenze (2022): 0,46 pro 100 000 erwachsene männliche Personen

schwere Hämophilie B

- Untergrenze (2023): 0,83 pro 100 000 erwachsene männliche Personen
- Obergrenze (2019 bzw. 2020): 0,95 pro 100 000 erwachsene männliche Personen

Darauffolgend überträgt der pU die Prävalenzraten auf den prognostizierten Stand der männlichen erwachsenen Bevölkerung (Anzahl: 34 199 100 im Jahr 2025) gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Basis: 31.12.2021, Variante: G2L2W2; moderate Entwicklung hinsichtlich Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo) [4]. Er berechnet 105 bis 156 Erwachsene mit mittelschwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren und 285 bis 326 Erwachsene mit schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Schritt 1b: Jugendliche mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $\leq 5\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Analog zum oben beschriebenen Vorgehen greift der pU für die Bestimmung der Prävalenzrate der männlichen Kinder und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $\leq 5\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren auf die angefragten Daten des DHR der Jahre 2017 bis 2023 [2] und den Bevölkerungsstand der jeweiligen Jahre [3] zurück. Auf dieser Basis bildet er anschließend eine Spanne über die jeweilige niedrigste bzw. höchste Prävalenzrate:

mittelschwere Hämophilie B

- Untergrenze (2020): 0,57 pro 100 000 männliche Kinder und Jugendliche
- Obergrenze (2022): 0,87 pro 100 000 männliche Kinder und Jugendliche

schwere Hämophilie B

- Untergrenze (2017): 1,41 pro 100 000 männliche Kinder und Jugendliche
- Obergrenze (2022): 1,83 pro 100 000 männliche Kinder und Jugendliche

Der pU überträgt die Prävalenzraten auf den prognostizierten Stand der männlichen jugendlichen Bevölkerung zwischen 12 und 17 Jahren (Anzahl: 2 453 800 im Jahr 2025) gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Basis: 31.12.2021, Variante: G2L2W2; moderate Entwicklung hinsichtlich Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo) [4]. Er berechnet 14 bis 22 Jugendliche mit

mittelschwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren und 35 bis 45 Jugendliche mit schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Summe

In Summe berechnet der pU 119 bis 178 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 5\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren und 320 bis 371 Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $\leq 1\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $\leq 2\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren

Concizumab ist in der Indikation Hämophilie B nur für substitutionspflichtige Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie ohne Faktor-IX-Inhibitoren und einer Faktorrestaktivität von $\leq 2\%$ zugelassen. Somit fällt nur ein Teil der dargestellten Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 5\%$) in das Anwendungsgebiet von Concizumab. Der pU trifft die Annahme, dass zwischen 0% und 100% der oben berechneten 119 bis 178 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 5\%$) in das Anwendungsgebiet von Concizumab (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 2\%$) fallen.

Insgesamt berechnet er so 320 bis 549 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $\leq 2\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Anwendung eines GKV-Anteils in Höhe von $88,98\%$ [3,5] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 285 bis 488 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden wird auf die maßgeblichen Unsicherheitsaspekte der Herleitung näher eingegangen.

Zu Schritt 1b: Jugendliche mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $\leq 5\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Der pU bestimmt die Prävalenzrate der männlichen Kinder und Jugendlichen mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren (Alter < 18 Jahre) und überträgt sie anschließend auf die Anzahl der Jugendlichen (≥ 12 Jahre) in Deutschland. Dabei geht er implizit davon aus, dass die Prävalenzrate der Kinder und Jugendlichen auf die Prävalenzrate der Jugendlichen übertragbar ist. Es ist unklar, ob diese Annahme zutrifft.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $\leq 2\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren

Der pU trifft die Annahme, dass zwischen 0 % und 100 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 5\%$) in das Anwendungsgebiet von Concizumab (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 2\%$) fallen. Diese Annahme ist aufgrund fehlender, weiter differenzierterer Daten des DHR [2] bezüglich der Verteilung der Faktorrestaktivität in den Fallzahlen nachvollziehbar, führt allerdings zu Unsicherheit. Folglich könnte die untere Grenze tendenziell unterschätzt und die obere Grenze tendenziell überschätzt sein.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher zu bewerten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht in den nächsten 5 Jahren bis zum Jahr 2030 von einer gleichbleibenden Prävalenz der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten^a	Kommentar
Concizumab	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Routineprophylaxe von Blutungen bei mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX $\leq 2\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren	285–488	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher zu bewerten.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Concizumab benannt:

- eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Zulassung der Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ist zu beachten.

Für rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate macht der pU Angaben für Albutrepenonacog alfa [6], Nonacog alfa [7], Nonacog gamma [8], Nonacog beta pegol [9] sowie Eftrenonacog alfa [10].

Für aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate macht der pU Angaben für die Präparate AlphaNine [11], Octanine [12], Haemonine [13] sowie Immunine [14].

Für die rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ist der vom pU mitgelieferten eingereichten Tabellenkalkulation zu entnehmen [15], dass er für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf mehrere Nachkommastellen rundet. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich teilweise eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungstage sowie ein abweichender Gesamtverbrauch pro Jahr.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Concizumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,6-14]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformationen von Albutrepenonacog alfa [6] neben dem vom pU ausgewiesenen üblichen Behandlungsmodus manche Patientinnen und Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, mit bis zu 75 IE/kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden können.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,6-14].

Der Verbrauch aller Wirkstoffe richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für die männliche Bevölkerung aus dem Jahr 2021 (Erwachsene) [16] bzw. 2017 (Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren) [17]. Basierend auf dem durchschnittlichen Gewicht von Erwachsenen (85,8 kg) und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahre (Mittelwert von 61,8 kg) und unter Berücksichtigung der unter Abschnitt II 1.3 angegebenen Anzahl an substitutionspflichtigen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2025 bildet der pU ein altersgewichtetes patientenzahladjustiertes¹ durchschnittliches Körpergewicht von 82,9 kg, welches er als Berechnungsgrundlage über alle Altersgruppen hinweg zugrunde legt.

Es ist darauf hinzuweisen, dass statt eines altersgewichteten patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichts die Berücksichtigung von getrennten Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren) inklusive einer oberen und unteren Grenze durch Ausweisung einer Spanne (47,6 kg für 12-Jährige [17] bis 74,6 kg für 17-Jährige [16]) angemessener gewesen wäre. Dadurch ergibt sich ein geringerer Verbrauch.

Für Eftrenonacog alfa gibt der pU für die obere Grenze in Modul 3 B zwar an, mit einer Stückelung von 2 x 3000 Internationalen Einheiten (IE) + 1 x 1000 IE + 2 x 500 IE pro Behandlungstag zu rechnen (8000 IE), verwendet für die Berechnung jedoch eine Stückelung von 2 x 3000 IE + 1 x 2000 IE + 1 x 500 IE (8500 IE) [15]. Letztere ist korrekt, da ansonsten die vom pU berechnete Tagesdosis von 8287 IE nicht erreicht werden würde.

Der pU berechnet den Verbrauch pro Behandlung für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie einschließlich Verwurf, dies ist aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der Faktor-IX-Präparate nachvollziehbar.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Concizumab sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitestgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2025 wieder.

Für Haemonine gibt der pU in Modul 3 B für die Präparate mit 500 IE und 1000 IE zwar zu geringe Kosten pro Präparat an (531,29 € bzw. 1053,07 €), rechnet jedoch für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten mit den korrekten Kostenangaben pro Präparat (540,17 € bzw. 1070,82 €).

¹ Berechnung des Gewichts unter Berücksichtigung des Verhältnisses der Anzahl der Kinder und Jugendlichen sowie Erwachsenen in der GKV-Zielpopulation.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Concizumab veranschlagt der pU gemäß Fachinformation die Verwendung von Einmalnadeln mit einer Stärke von 32 Gauge und einer Länge von 4 mm pro Gabe [1]. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Der pU veranschlagt Kosten in Höhe von 24,99 € pro Packung. Der Lauer-Taxe lässt sich allerdings kein allgemeiner Verkaufspreis, sondern nur Vertragspreise für ausgewählte Krankenkassen entnehmen. Es ist darauf hinzuweisen, dass diese kassenindividuell abweichen können.

Für die rekombinanten und humanplasmatischen Faktor-IX-Präparate gibt der pU Leistungen für die Bestimmung des Faktors IX und der Hemmkörperbestimmung gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) an. Grundsätzlich ist eine Berücksichtigung von Leistungen zur Bestimmung des Faktors IX und der Hemmkörperbestimmung auf Basis der Fachinformation [6-14] überwiegend nicht zwingend notwendig

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Concizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient über alle hier relevanten Altersgruppen hinweg in Höhe von 491 306,99 € bis 859 718,80 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insgesamt sind die Arzneimittelkosten bei Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für den Verbrauch von Erwachsenen (siehe Abschnitt II 2.2) an der unteren Grenze unterschätzt und an der oberen Grenze plausibel. Bei Berücksichtigung einer Gewichtsspanne für den Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt II 2.2) sind sie an der unteren Grenze und der oberen Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können abweichen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Für die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf folgendes hinzuweisen:

- Bei Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für den Verbrauch von Erwachsenen (siehe Abschnitt II 2.2) sind die Arzneimittelkosten für die rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa an der unteren und oberen Grenze und für Nonacog gamma an der oberen Grenze unterschätzt. Für alle anderen Wirkstoffe sind die Kosten bei Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für die Erwachsenen (siehe Abschnitt II 2.2) und bei Rundung des Verbrauchs auf 1 Nachkommastelle in der Größenordnung plausibel. Wird für Albutrepenonacog alfa ein abweichendes Behandlungsintervall mit einer höheren Dosierung pro Gabe veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.1), ergeben sich in der unteren Grenze geringere und an der oberen Grenze höhere Arzneimittelkosten.

- Bei Berücksichtigung einer Gewichtsspanne für den Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt II 2.2) sind die Arzneimittelkosten für sämtliche Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie überschätzt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der rekombinanten und humanplasmatischen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate sind auf Basis der Fachinformationen überwiegend nicht zwingend notwendig.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Zu bewertende Therapie						
Concizumab	Patientinnen ^c und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Routineprophylaxe von Blutungen bei mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ^d	491 215,74–859 627,55	91,25	0	491 306,99–859 718,80	Die Arzneimittelkosten sind für Erwachsene an der unteren Grenze unterschätzt und an der oberen Grenze in der Größenordnung plausibel, sowie für Kinder und Jugendliche an der unteren und oberen Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Rekombinante Faktor-IX-Präparate						
Albutrepenonacog alfa	Patientinnen ^c und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Routineprophylaxe von Blutungen bei mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren ^{d, e}	261 298,46–367 960,41	296,09–322,99	0	261 594,55–368 283,41	Die Arzneimittelkosten sind für Erwachsene an der unteren und oberen Grenze unterschätzt, sowie für Kinder und Jugendliche an der unteren und oberen Grenze überschätzt. Wird ein abweichendes Behandlungsintervall mit einer höheren Dosierung pro Gabe veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.1), ergeben sich in der unteren Grenze geringere und an der oberen Grenze höhere Arzneimittelkosten. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht zwingend notwendig.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Nonacog alfa	siehe oben	329 770,25– 439 693,66	296,09– 322,99	0	330 066,33– 440 016,66	Die Arzneimittelkosten sind für Erwachsene in der Größenordnung plausibel, sowie für Kinder und Jugendliche an der unteren und oberen Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nicht zwingend notwendig.
Nonacog gamma	siehe oben	347 544,79– 661 129,37	296,09– 322,99	0	347 840,87– 661 452,36	Die Arzneimittelkosten sind für Erwachsene an der oberen Grenze unterschätzt, sowie für Kinder und Jugendliche an der unteren und oberen Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht zwingend notwendig.
Nonacog beta pegol	siehe oben	317 745,54	296,09– 322,99	0	318 041,62– 318 0638,53	Die Arzneimittelkosten sind für Erwachsene in der Größenordnung plausibel, sowie für Kinder und Jugendliche an der unteren und oberen Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
Eftrenonacog alfa	siehe oben	240 231,01– 334 741,50	296,09– 322,99	0	240 527,09– 335 064,49	Die Arzneimittelkosten sind für Erwachsene an der unteren und oberen Grenze unterschätzt, sowie für Kinder und Jugendliche an der unteren und oberen Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar ^b
Humanplasmatische Faktor-IX-Präparate						
AlphaNine	siehe oben	157 585,10– 368 277,70	296,09– 322,99	0	157 881,19– 368 600,69	Die Arzneimittelkosten sind für Erwachsene in der Größenordnung plausibel, sowie für Kinder und Jugendliche an der unteren und oberen Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
Octanine	siehe oben	184 874,33– 431 951,95	296,09– 322,99	0	185 170,41– 432 274,94	
Haemonine	siehe oben	195 424,65– 456 569,98	296,09– 322,99	0	195 720,74– 456 892,98	
Immunine	siehe oben	164 711,73– 438 069,35	296,09– 322,99	0	165 007,81– 438 392,34	
a. Angaben des pU b. Die Bewertung der Arzneimittelkosten erfolgt unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts für den Verbrauch von Erwachsenen sowie einer Gewichtsspanne für den Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt II 2.2). c. Der pU veranschlagt bei der Herleitung der Kosten das Gewicht männlicher Personen, da Hämophilie A nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft. d. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. e. Die Zulassung der Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate ist zu beachten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Concizumab, da dies derzeit nicht möglich sei. Er thematisiert Kontraindikationen, Therapieabbrüche sowie Patientenpräferenzen. Zudem gibt er an, dass eine Behandlung hauptsächlich ambulant erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu den Studien NN7415-3813, NN7415-3981, NN7415-3986, NN7415-4159, NN7415-4255, NN7415-4310, NN7415-4311 und NN7415-4307. Darüber hinaus gibt der pU korrekt an, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten der Studie NN7415-4311 (n = 21) bzw. NN7415-4307 (n = 16) nicht zu berücksichtigen sind, da sie an der Studie NN7415-4310 bzw. NN7415-4255 teilnahmen, und somit bereits in der Berechnung berücksichtigt wurden. Zudem gibt er an, dass 3 Patientinnen und Patienten der Studie NN7415-4307, die an deutschen Prüfstellen behandelt wurden, bereits in der Studie NN7415-4255 und somit nicht doppelt zu berücksichtigen sind. Der pU gibt für das vorliegende Anwendungsgebiet und die zugehörige Patientenpopulation über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 4,5 % an.

Für die Studie NN7415-4311 findet sich eine geringfügige Abweichung zwischen den Angaben des pU in Modul 3 A bzw. den Angaben in den zur Verfügung gestellten SAS-Auszügen und den Angaben im Studienregister. Für die Studie NN7415-4616, die der pU im Common Technical Document (CTD) aufführt und als laufende Studie klassifiziert, lässt sich entsprechend aktueller Angaben im Studienregister zum Zeitpunkt nach Dossiereinreichung der Status „Active not Recruiting“ entnehmen [18]. Es ist unklar, ob die Studie für die Berechnung des Anteils der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer zu berücksichtigen ist. Auf einer entsprechenden Berechnungsgrundlage würde sich ein niedrigerer Anteilswert, als vom pU ausgewiesen, ergeben und dieser weiterhin unter 5 % liegen.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Nordisk N. Alhemo [online]. 08.2025 [Zugriff: 03.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Geschäftsstelle Deutsches Hämophileregister. Anfrage DHR: HA/HB - Substitutionsbedürftige Patienten 2013 bis 2023. Stand: 10. September 2024.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand [online]. 2025 [Zugriff: 28.08.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0007>.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 28.08.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 28.08.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/c6027dca>.
5. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, KF24 BUND, Stand: August 2024 [online]. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
6. CSL Behring. IDELVION [online]. 09.2023 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://fachinfo.de/fi/detail/021086/idelvion>.
7. Pfizer Pharma. BeneFIX [online]. 09.2020 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/004652/benefix-r-250-500-1000-2000-3000-i-e>.
8. Takeda. RIXUBIS [online]. 07.2022 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020564/rixubis>.
9. Novo Nordisk Pharma. Refixia [online]. 08.2023 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://fachinfo.de/fi/detail/021778/refixia-r>.
10. Swedish Orphan Biovitrum. ALPROLIX [online]. 04.2025 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021558/Alprolix>.
11. Grifols Deutschland. AlphaNine 500/1000 [online]. 06.2021 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008364/alphanine-r-500-1000>.
12. Octapharma. OCTANINE F [online]. 05.2025 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/006503/octanine-r-f-500-1000>.
13. Biotest Pharma. Haemonine 500/1000 [online]. 11.2024 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011602/haemonine-r-500-1000>.

14. Takeda. IMMUNINE 600 I.E. [online]. 10.2024 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014314/immunine-600-i-e>.
15. Novo Nordisk. Berechnung der Jahrestherapiekosten - HA. 2025.
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=64069804&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=14066929&p_version=2&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.003=42.
17. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 15.09.2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=64069804&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=34532508&p_version=2&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.003=42.
18. Novo Nordisk. A Research Study on How Well Concizumab Works for You if You Have Haemophilia A or B With or Without Inhibitors (Explorer10) [online]. 2025 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05135559>.