

Concizumab (Hämophilie A)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-55

Version: 1.0

Stand: 29.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2056

DOI: 10.60584/A25-55

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.04.2025

Interne Projektnummer

A25-55

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-55>

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 A); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-55>.

Schlagwörter

Concizumab, Hämophilie A, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords

Concizumab, Hemophilia A, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Günter Auerswald und 1 weitere Person.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und der Deutschen Hämophiliegesellschaft e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie Deutschen Hämophiliegesellschaft e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabell Schellartz
- Dorothee Ehlert
- Ulrich Grouven
- Simone Hess
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Min Ripoll
- Claudia Selbach
- Corinna ten Thoren

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
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
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 mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.

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 29.04.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

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.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
I 6 Literatur	I.12
I Anhang A Suchstrategien.....	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

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.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab	I.7
Tabelle 5: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAwI	Hämophilie A mit Inhibitoren
HBwI	Hämophilie B mit Inhibitoren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

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 29.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab im Vergleich mit Emicizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-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
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren ^b	Emicizumab
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 Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

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	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren ^b	Emicizumab	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 Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab im Vergleich mit Emicizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-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
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren ^b	Emicizumab
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 Faktor VIII substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer 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 19.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Concizumab (letzte Suche am 19.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Concizumab (letzte Suche am 19.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Concizumab (letzte Suche am 19.02.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

Suche in Studienregistern zu Concizumab (letzte Suche am 13.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vom pU ergänzend dargestellte Evidenz – Studie explorer7

Ungeachtet der Ergebnisse seiner Informationsbeschaffung legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse zur im Anwendungsgebiet durchgeführten RCT explorer7 [2] ergänzend vor. Bei der Studie explorer7 handelt es sich um eine offene RCT zum Vergleich von Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Der pU stellt in Modul 4 A Ergebnisse aus Analysen zur Teilpopulation Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren zum primären Datenschnitt vom 27.12.2021 ergänzend dar und leitet basierend darauf einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Die Therapie im Kontrollarm der Studie explorer7 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen in dieser Studie keine Daten zum Vergleich von Concizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich

Da keine für die Nutzenbewertung relevante direkt vergleichende Studie identifiziert wurde, führt der pU eine Informationsbeschaffung zu Studien durch, die für einen indirekten Vergleich zwischen Concizumab und Emicizumab über einen Brückenkomparator infrage kommen können. Er identifiziert darüber für Concizumab die oben benannte Studie explorer7 sowie die Studie HAVEN 1, die einen Vergleich von Emicizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten enthält [3]. Der pU sieht die Studien explorer7 und HAVEN 1 als nicht geeignet für die Durchführung eines indirekten Vergleichs an, da diese nicht ausreichend ähnlich seien. Er begründet dies unter anderem damit, dass in der Studie HAVEN 1 keine Patienten mit einem dokumentierten Inhibitor-Titer < 5 Bethesda-Einheiten eingeschlossen wurden, wohingegen das Ausschlusskriterium für die Studie explorer7 bei $< 0,6$ Bethesda-Einheiten liegt. Außerdem sieht der pU Unterschiede in der Zahl der Zielgelenke sowie bei Alter und Gewicht der Patienten und weist auf Unterschiede hinsichtlich Blutungsepisoden in den Kontrollarmen der Studien hin. Trotz dieser inhaltlichen Begründung gibt der pU an, den indirekten Vergleich aus formalen Gründen nicht durchzuführen.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Emicizumab 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	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren ^b	Emicizumab	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 Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren im Vergleich zu Emicizumab ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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>.
3. Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors (HAVEN 1) [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02622321?term=HAVEN1&rank=1>.

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 [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)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
concizumab, MAB-2021, MAB2021

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 HAwl und HBwl 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.

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 11-14 angegeben.*

Tabelle 11-14: 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

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 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 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 keine 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® abzubrechen 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.

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 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 411 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 11-15.

Tabelle 11-15: 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 Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der 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 A, Abschnitt 3.3).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.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.11
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.15
II 4 Literatur	II.16

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.12

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BE	Bethesda-Einheit
CTD	Common Technical Document
DHR	Deutsches Hämophileregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie A 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 Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren.

Der pU geht bei der Herleitung der Zielpopulation davon aus, dass Hämophilie A 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-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

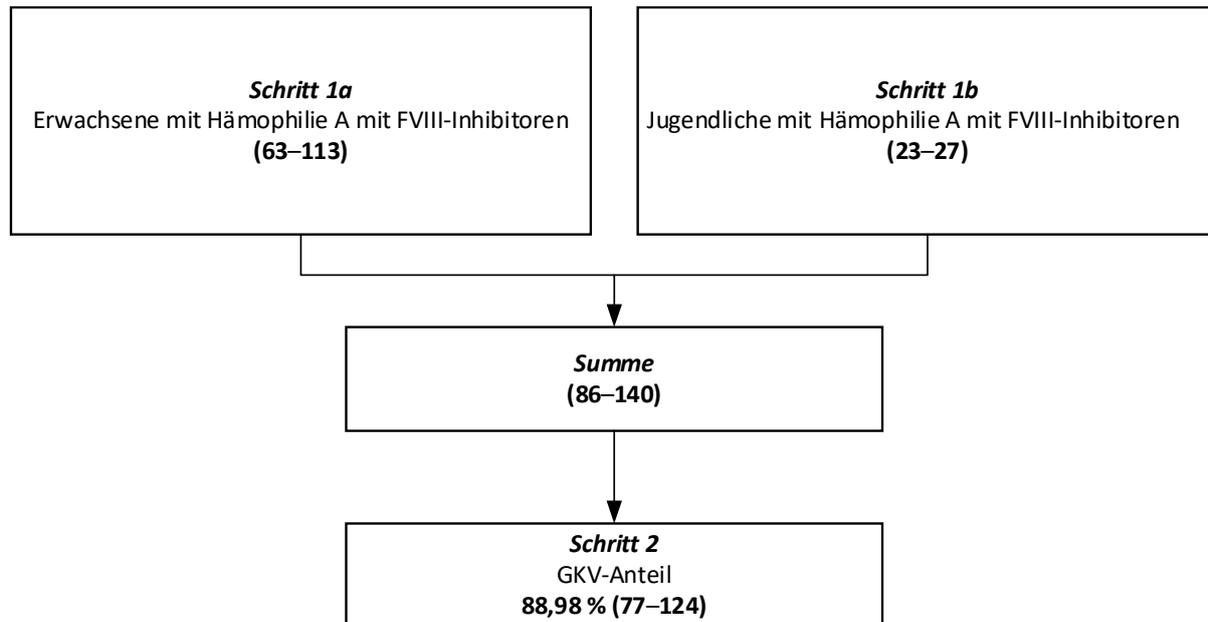
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass Vorhandensein von Inhibitoren über einen längeren Zeitraum sowohl mit einer gesteigerten Morbidität als auch einer erhöhten Mortalität einher geht. Zudem seien Therapiemöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit Inhibitoren begrenzt und zum Teil mit erhöhtem Zeitaufwand (durch intravenöse Verabreichung) verbunden, sodass weiterer medizinischer Bedarf an Therapien mit subkutaner Darreichungsform bestehe.

II 1.3 Anzahl der 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 2 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

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

Schritt 1a: Erwachsene mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Für die Bestimmung von Prävalenzraten der männlichen Erwachsenen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Inhibitoren greift der pU auf eine Anfrage (Stand: September 2024) an das Deutsche Hämophileregister (DHR) zurück. Hierbei wurden Fallzahlen der gemeldeten substitutionspflichtigen Hämophilie A Erkrankten mit Inhibitoren der Jahre 2017 bis 2022 [2] differenziert nach Erwachsenen sowie 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:

- Untergrenze (2022): 0,18 pro 100 000 erwachsene männliche Personen
- Obergrenze (2020): 0,33 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] und berechnet 63 bis 113 Erwachsene mit Hämophilie A und FVIII-Inhibitoren.

Schritt 1b: Jugendliche mit Hämophilie A mit FVIII-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 Hämophilie A und

Faktor-VIII-Inhibitoren auf die angefragten Daten des DHR der Jahre 2017 bis 2022 [2] und den Bevölkerungsstand der jeweiligen Jahre [3] zurück. Auf dieser Basis bildet er anschließend eine Spanne über die jeweilige niedrigste bzw. höchste Prävalenzrate:

- Untergrenze (2020): 0,93 pro 100 000 männliche Kinder und Jugendliche
- Obergrenze (2019): 1,08 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] und berechnet 23 bis 27 Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A und FVIII-Inhibitoren.

Summe

In Summe berechnet der pU 86 bis 140 Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren.

Schritt 2: GKV-Anteil

Unter Anwendung eines GKV-Anteils in Höhe von 88,98 % [3,5] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 77 bis 124 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 einen Unsicherheitsaspekt der Herleitung näher eingegangen.

Der pU bestimmt die Prävalenzrate der männlichen Kinder und Jugendlichen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-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 männlichen Kinder mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Inhibitoren der der Prävalenzrate der männlichen Jugendlichen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Inhibitoren entspricht. Es ist unklar, ob diese Annahme zutrifft.

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

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Zur Einordnung wird auf das Verfahren zu Emicizumab aus dem Jahr 2018 in demselben Anwendungsgebiet Bezug genommen [6]. Im Gegensatz zum vorliegenden Anwendungsgebiet liegt bei Emicizumab keine Alterseinschränkung vor. Der Hersteller berechnete damals

eine Spanne von 94 bis 125 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche als unsicher bewertet wurde.

Die Angabe zu den Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren (77 bis 124 Patientinnen und Patienten) liegt in einer ähnlichen Größenordnung. Wie zuvor beschrieben, basiert die Herleitung im Verfahren zu Emicizumab jedoch auf Fallzahlen, die auch Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren umfasst. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vorliegende Herleitung der Patientenzahlen auf aktuelleren Daten basiert.

II 1.3.3 Anzahl der 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 mit einer Routineprophylaxe von Blutungen ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und FVIII-Inhibitoren	77–124	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Emicizumab

Der pU macht für Concizumab sowie Emicizumab Angaben zu allen verfügbaren Behandlungsschemata nach Fachinformationen in der Erhaltungstherapie [1,7]. Im Folgenden werden nur die jeweilige untere und obere Grenze dargestellt und bewertet.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist auf Grundlage der Angaben des pU in Modul 3 A überwiegend nicht nachvollziehbar. Bei der Kostenbewertung wurde deshalb ausgehend von den Angaben des pU in Kombination mit der eingereichten Tabellenkalkulation [8] auf die getroffenen Annahmen in den einzelnen Kostenkomponenten geschlossen. Es zeigen sich für den Verbrauch Abweichungen zwischen den Angaben des pU in Modul 3 A und den Angaben in der vom pU zusätzlich eingereichten Tabellenkalkulation. In den nachfolgenden Abschnitten werden deshalb nur die Annahmen adressiert, die in die Berechnung der Jahrestherapiekosten eingeflossen zu sein scheinen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer Concizumab sowie Emicizumab entsprechen den Fachinformationen [1,7].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,7].

Der Verbrauch aller Wirkstoffe richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für die männliche Bevölkerung aus dem Jahr 2021 (Erwachsene) [9] bzw. 2017 (Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren) [10]. Für Kinder und Jugendliche bildet er laut eigenen Angaben den Mittelwert der Gewichtsangaben der männlichen Altersgruppen (12 bis unter 13 Jahren: 47,6 kg) bis einschließlich der Altersgruppe (17 bis unter 18 Jahren: 73,2 kg) von 61,8 kg [10]. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Berücksichtigung einer oberen und unteren Grenze durch Ausweisung einer Spanne (47,6 kg bis 73,2 kg) angemessener gewesen wäre.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Concizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten des Wirkstoffs der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025 wieder.

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 nachvollziehbar. Allerdings lassen sich die vom pU angegebenen Kosten pro Packung (24,99 €) über die vom pU vorgelegte PZN (18185856) nicht in der Lauer-Taxe nachvollziehen, da dieser kein Verkaufspreis zu entnehmen ist.

Für Emicizumab gibt der pU korrekt an, dass der Fachinformation [7] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Er setzt allerdings Leistungen für eine Immuntoleranztherapie nach Bonn-Protokoll gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) über die Ziffern 32216 sowie 13491 an und legt eine ambulante Betreuung (01500) zugrunde [11]. Diese Kosten sind nicht anzusetzen, da sich die Immuntoleranztherapie nicht aus der Fachinformation [7] ergibt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Concizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 369 114,94 bis 859 718,80 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Insgesamt sind die Angaben des pU auf Grundlage der getroffenen Annahmen in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Arzneimittelkosten ergeben sich geringfügige, rundungsbedingte Unterschiede. Es ist darauf hinzuweisen, dass diese bei Berücksichtigung einer Gewichtsspanne für den Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt II 2.2) an der unteren Grenze niedriger und an der oberen Grenze höher liegen. Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen lassen sich in der Lauer-Taxe nicht nachvollziehen.

Die Angaben der Arzneimittelkosten von Emicizumab sind auf Grundlage der Annahmen des pU plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass diese bei Berücksichtigung einer Gewichtsspanne für den Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt II 2.2) an der unteren Grenze niedriger und an der oberen Grenze höher liegen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.

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

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 (mehreseitige 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
Zu bewertende Therapie						
Concizumab	Patientinnen ^b und Patienten mit einer Routineprophylaxe von Blutungen ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) und Faktor-VIII-Inhibitoren					Die Angaben des pU sind auf Grundlage der getroffenen Annahmen in der Größenordnung plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Arzneimittelkosten bei Berücksichtigung einer Gewichtsspanne für den Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt II 2.2) an der unteren Grenze niedriger und an der oberen Grenze höher liegen.
	Alter 12 bis < 18 Jahre	369 023,69– 614 019,68	91,25	0	369 114,94– 614 110,93	
	Erwachsene	532 150,39– 859 627,55	91,25	0	532 241,64– 859 718,80	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Emicizumab	Alter 12 bis < 18 Jahre	224 704,35– 251 393,96	37 640,64	0	262 344,99– 289 034,60	Die Angaben der Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der Annahmen des pU plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass diese bei Berücksichtigung einer Gewichtsspanne für den Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt II 2.2) an der unteren Grenze niedriger und an der oberen Grenze höher liegen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
	Erwachsene	312 151,97– 322 366,32	37 640,64	0	349 792,61– 360 006,96	
<p>a. Angaben des pU b. Der pU veranschlagt bei der Herleitung der Kosten das Gewicht männlicher Personen, da Hämophilie A nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

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 ausschließlich ambulant erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, 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. 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 4,78 % 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.

Darüber hinaus sind ein Teil der Patientinnen und Patienten der Studie NN7415-4311 nicht zu berücksichtigen, da sie an der Studie NN7415-4310 teilnahmen, und somit bereits in der Berechnung berücksichtigt wurden. Auf dieser Berechnungsgrundlage würde sich ein Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer oberhalb von 5 % ergeben.

II 4 Literatur

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

1. Novo Nordisk. Alhemo [online]. 12.2024 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Geschäftsstelle Deutsches Hämophileregister. Anfrage DHR: HA/HB - Substitutionsbedürftige Patienten 2013 bis 2023. Stand: 10. September 2024. 2024.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. Stand: 27.02.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 27.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 26.02.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
5. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, KF24 BUND, Stand: August 2024 [online]. [Zugriff: 18.02.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 642, Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2364/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-348.pdf.
7. Roche Pharma. Fachinformation Hemlibra, Stand: 02/2024 [online]. 02.2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://fachinfo.de/fi/detail/021961/hemlibra-r>.
8. Novo Nordisk. Berechnung der Jahrestherapiekosten - HAWI. 2025.
9. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
10. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe/>.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Quartal 2025) [online]. 2025 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf.