

Concizumab (Hämophilie B)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-56

Version: 1.0

Stand: 29.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2054

DOI: 10.60584/A25-56

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.04.2025

Interne Projektnummer

A25-56

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-56>

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/A25-56>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

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 die Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Lars Beckmann
- Dorothee Ehlert
- Lukas Gockel
- Simone Heß
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- 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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit Faktor-IX-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 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.

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 Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie explorer7.....	I.16
I 3.1.1 Studien- und Patientencharakteristika.....	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.30
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.31
I 6 Literatur.....	I.33
I Anhang A Suchstrategien.....	I.34
I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie explorer7.....	I.35
I Anhang B.1 Ergebnisse	I.36
I Anhang B.1.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I Anhang B.1.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I Anhang B.1.3 Ergebnisse.....	I.43
I Anhang B.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.46
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.47

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab	I.7
Tabelle 3: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab	I.14
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	I.24
Tabelle 8: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.31
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	I.35
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	I.37
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	I.42
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	I.43
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Blutungsepisoden) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	I.44
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.....	I.45

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Verlaufs der Studie explorer7 von der Initiierung bis zum primären Datenschnitt.....	I.22

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPCC	aktivierter Prothrombinkomplex-Konzentrat
BE	Bethesda Einheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
Hemo-TEM	Hemophilia Treatment Experience Measure
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WFH	World Federation of Hemophilia

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 einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren.

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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)^d oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa^{e, f} oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten^g
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um mit Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass das Arzneimittel FEIBA weiterhin sowohl zur Bedarfsbehandlung als auch zur Routineprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zugelassen ist.</p> <p>e. Der Einsatz von Eptacog alfa als Routineprophylaxe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie kommt ausschließlich für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen ein hoher Bethesda-Titer (≥ 5 BE) vorliegt und aufgrund von allergischen Reaktionen kein Einsatz von Faktor-IX-haltigen Präparaten möglich ist.</p> <p>f. Aufgrund der möglichen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen kommen für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Routineprophylaxe mit Präparaten, welche Faktor IX enthalten nicht in Betracht. Für diese Patientengruppe steht keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist daher in der Gesamtschau festzustellen, dass für diese Patientenpopulation die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Eptacog alfa zur Routineprophylaxe den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>g. Die nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität unter 5 BE eine Gabe von Faktor-IX-Konzentrat. Bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität über 5 BE oder bei Versagen der Faktor-IX-Präparate kommt rekombinanter aktivierter Faktor VII und aktivierter Prothrombinkomplex infrage.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BE: Bethesda Einheit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

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

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

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die teilweise randomisierte kontrollierte Studie explorer7 identifiziert.

Mit der Studie explorer7 liegt eine potenziell relevante Studie zur Nutzenbewertung von Concizumab vor. Im Dossier des pU liegen jedoch keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Dies ist zum einen darin begründet, dass sich aus den vorliegenden Informationen nicht entnehmen lässt, ob die im Kontrollarm eingesetzten Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Die Relevanz der Studie lässt sich daher auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen nicht hinreichend beurteilen. Zum anderen sind die vorgelegten Daten zu den Endpunkten zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie explorer7

Studiendesign und Patientenpopulation

Bei der Studie explorer7 handelt es sich um eine offene, multizentrische, teilweise randomisierte Zulassungsstudie von Concizumab bestehend aus einer Haupt- sowie einer Extensionsphase mit 2 randomisierten und 2 nicht randomisierten Armen. Die Hauptphase betrug für die Concizumab-Arme 32 Wochen und für den Kontrollarm mindestens 24 Wochen. Die anschließende Extensionsphase umfasste für die Concizumab-Arme bis zu 128 Wochen und für den Kontrollarm bis zu 136 Wochen. Im randomisierten Teil der Studie wurde während der Hauptphase eine Routineprophylaxe mit Concizumab (Interventionsarm) mit einer Bedarfsbehandlung (Kontrollarm) verglichen.

In die Studie wurden männliche Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B jeglicher Krankheits schwere und Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren ($\geq 0,6$ Bethesda Einheiten [BE]) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen. Für eine Randomisierung mussten die Patienten mindestens 6 Blutungen in den letzten 24 Wochen (bzw. 12 Blutungen in den letzten 52 Wochen) und eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat als Behandlungsstrategie gehabt haben. Im randomisierten Teil wurden die Patienten (N = 52) in einem Verhältnis von 2:1 den einzelnen Armen zugewiesen und dabei nach dem Hämophilie-Typ (A vs. B) und der Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen (< 9 vs. ≥ 9 Blutungsepisoden) stratifiziert. Dabei handelt es sich um insgesamt 25 Patienten mit Hämophilie B.

Im randomisierten Teil der Studie wurden die Patienten entweder einer Routineprophylaxe mit Concizumab (n = 15) oder der Fortführung ihrer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (n = 10) zugeteilt. Eine Routineprophylaxe mit Concizumab entsprechend der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation erfolgte ab der Wiederaufnahme der Concizumabtherapie nach einer Unterbrechung aus Sicherheitsgründen (siehe unten). Gemäß

Angaben des pU erhielten 12 der 15 Patienten im Interventionsarm eine zulassungskonforme Concizumab-Dosierung. Im Kontrollarm sollten die Patienten ihre Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die sie vor Studieneinschluss erhielten, weiterführen.

Der randomisierte Teil der Studie war beendet, wenn im Interventionsarm alle Patienten mindestens 32 Wochen und im Kontrollarm mindestens 24 Wochen behandelt worden waren. Anschließend hatten die Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit in die Extensionsphase der Studie und somit auf eine Routineprophylaxe mit Concizumab zu wechseln. Die Extensionsphase der Studie ist noch laufend und hat eine geplante Studiendauer von bis zu 128 Wochen für Patienten aus den Concizumab-Armen und bis zu 136 Wochen für Patienten im Kontrollarm.

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter traumatischer und spontaner Blutungsepisoden. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Unterbrechung der Concizumabtherapie in der Studie explorer7 und Anpassung der Concizumab-Dosierung

Die Studie explorer7 wurde im Oktober 2019 initiiert. Aufgrund von nicht fatalen thromboembolischen Ereignissen unter einer Behandlung mit Concizumab (davon 1 Patient in der Studie explorer7) wurde das Studienprogramm und somit auch die Studie explorer7 im Zeitraum März bis August 2020 pausiert. Bis zu diesem Zeitpunkt waren in den Interventionsarm 11 der 15 Patienten und in den Kontrollarm 7 der 10 Patienten eingeschlossen.

Nach Evaluation der Fälle durch den pU wurde zum einen die Dosierung von Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Durchbruchblutungen unter einer Concizumab-Prophylaxe angepasst. Zum anderen wurde die Concizumab-Dosierung von einem ursprünglich festen körperrgewichtabhängigen Regime (0,25 mg/kg Körpergewicht) auf ein variables, von der Concizumab-Plasmakonzentration zu Woche 4 abhängiges und bis Woche 8 einzustellendes Regime geändert, was der letztlich zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation entspricht.

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.

Während der Unterbrechung wechselten die bis dahin eingeschlossenen Patienten im Interventionsarm auf ihre Bedarfsbehandlung vor Studieneinschluss. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten im Kontrollarm angewiesen, wie geplant fortzufahren und die

vorgesehenen Visiten gemäß Studienplanung zu absolvieren sowie Blutungsereignisse an die Prüferinnen und Prüfer zu melden.

Die Unterbrechung der Concizumabtherapie in der Studie explorer7 und die daraufhin vom pU unternommenen Anpassungen am Studiendesign hatten zur Folge, dass für einen Großteil der in die Studie explorer7 eingeschlossenen Patienten die Beobachtung zwischen den Armen nicht parallel verlief. Die fehlende zeitliche Parallelität der beiden Studienarme beeinträchtigt die interne Validität der Studie und wird beim endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial berücksichtigt. Die aus der Unterbrechung entstandenen unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der randomisierten Studienphase (32 Wochen im Interventionsarm vs. 24 Wochen im Vergleichsarm) lassen sich grundsätzlich durch adäquate Auswertungen adressieren, wenn jeweils in beiden Studienarmen die ersten 24 Wochen der Beobachtung berücksichtigt werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Patienten der potenziell relevanten Teilpopulation der Studie explorer7 waren im Durchschnitt 23 Jahre alt und der Anteil der Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) lag in beiden Armen bei 50 %. Die Patienten waren mehrheitlich asiatisch (33 % im Interventionsarm bzw. 40 % im Kontrollarm) oder weiß (33 % bzw. 30 %). Alle Patienten im Interventionsarm und 9 Patienten (90 %) im Kontrollarm hatten vor dem Studieneintritt eine Bedarfsbehandlung.

Die mediane annualisierte Blutungsrate war unter der Bedarfsbehandlung im Kontrollarm mit 10,9 höher als im Interventionsarm mit 7,4. Zu Patientencharakteristika wie Zeit seit der Faktor-IX-Inhibitor-Diagnose, Anzahl der Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Studieneintritt oder früherer Immuntoleranzinduktion liegen im Dossier keine Angaben vor.

Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie in der Studie explorer7 nicht hinreichend beurteilbar

Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Inhibitortiter, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit festgelegt (siehe auch Tabelle 2). Als mögliche Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kommen Bypassing-Präparate, darunter mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa, sowie rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-IX-Präparate jeweils im Rahmen einer Bedarfsbehandlung oder einer Routineprophylaxe infrage. Dabei sei die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen.

Argumentation des pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU beschreibt die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Eptacog alfa oder FEIBA) im Kontrollarm der Studie explorer7 als Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er argumentiert, dass die Behandlung von Patienten mit klinisch relevanten Inhibitoren in der klinischen Praxis unter Einsatz von Bypassing-Präparaten erfolge. Die Behandlung mit Faktor-IX-Präparaten sei von den Fachgesellschaften nur eingeschränkt empfohlen und eine suffiziente längerfristige Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten sei aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit nicht möglich. Außerdem sei eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Inhibitortiter nicht sinnvoll, da es sich regelhaft um historische Werte handle.

Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die in den randomisierten Teil der Studie explorer7 eingeschlossenen Patienten sollten bei einer Zuteilung in den Kontrollarm ihre bisherige Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat fortführen. Eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-IX-Präparaten sowie eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX- oder Bypassing-Präparaten kamen im Kontrollarm nicht zum Einsatz. Somit erfolgte in der Studie explorer7 ein Vergleich einer Concizumab-Prophylaxe ausschließlich mit der Fortführung einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Der pU gibt weder eine systematische Begründung dazu, aufgrund welcher patientenindividuellen Kriterien eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat die patientenindividuell geeignete Therapie darstellte, noch geht dies aus den im Dossier vorliegenden Informationen hervor.

Aus den Angaben des pU im Dossier geht hervor, dass 50 % der Patienten, für die Werte aus der Krankheitsgeschichte vorliegen, einen hohen Inhibitortiter (≥ 5 Bethesda Einheiten [BE]) aufwiesen. Zur Baseline hingegen lag für 11 Patienten im Interventionsarm und für 8 Patienten im Kontrollarm eine Angabe zum aktuellsten Inhibitortiter vor. Von diesen hatten im Interventionsarm nur 1 Patient (9 %) und im Kontrollarm 4 Patienten (50 %) einen hohen Inhibitortiter (≥ 5 BE), welcher gegen einen Einsatz von Faktor IX haltigen Präparaten sprechen würde. Die restlichen Patienten hatten jedoch einen Inhibitortiter unter 5 BE, bei dem auch eine Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinantem oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten infrage kommen kann, solange keine allergische / anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit diesen auftreten. Angaben zur Faktor-IX-Verträglichkeit oder dazu, ob zuvor eine Immuntolarenzinduktion durchgeführt wurde und diese erfolgreich war, liegen im Dossier nicht vor.

Aus den Angaben im Dossier geht außerdem hervor, dass im Interventionsarm 7 (58 %) und im Kontrollarm 6 (60 %) Patienten in den letzten 24 Wochen ≥ 9 Blutungen und somit mehr als 1 Blutung pro Monat hatten. Genaue Angaben zu Blutungshäufigkeiten wurden vor Eintritt in die Studie nicht erhoben und liegen somit nicht vor. Jedoch ist davon auszugehen, dass bei

einer erhöhten Blutungshäufigkeit eine Routineprophylaxe, wann immer möglich, versucht werden sollte. Dass eine Prophylaxe bei diesen Patienten durchaus möglich ist, ist auch an einem der nicht randomisierten Arme der Studie explorer7 ersichtlich, in dem 20 Patienten mit einer Hämophilie B mit Inhibitoren eingeschlossen wurden, von denen 15 (75 %) vor dem Eintritt in die Studie eine prophylaktische Behandlung mit einem Bypassing-Präparat erhielten.

Zusammenfassung

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht hinreichend beurteilt werden, ob die unveränderte Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Kontrollarm für alle Patienten der Studie explorer7 eine adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Inhibitortiter, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit darstellt. Daher ist die Studie explorer7 auf Basis der vorliegenden Informationen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Concizumab zu treffen.

Eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie explorer7 findet sich im Anhang der vorliegenden Bewertung.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, 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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)^d oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa^{e, f} oder einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten^g 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um mit Faktor IX substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass das Arzneimittel FEIBA weiterhin sowohl zur Bedarfsbehandlung als auch zur Routineprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zugelassen ist.</p> <p>e. Der Einsatz von Eptacog alfa als Routineprophylaxe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie kommt ausschließlich für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen ein hoher Bethesda-Titer (≥ 5 BE) vorliegt und aufgrund von allergischen Reaktionen kein Einsatz von Faktor-IX-haltigen Präparaten möglich ist.</p> <p>f. Aufgrund der möglichen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen kommen für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Routineprophylaxe mit Präparaten, welche Faktor IX enthalten nicht in Betracht. Für diese Patientengruppe steht keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist daher in der Gesamtschau festzustellen, dass für diese Patientenpopulation die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Eptacog alfa zur Routineprophylaxe den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>g. Die nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität unter 5 BE eine Gabe von Faktor-IX-Konzentrat. Bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität über 5 BE oder bei Versagen der Faktor-IX-Präparate kommt rekombinanter aktivierter Faktor VII und aktivierter Prothrombinkomplex infrage.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BE: Bethesda Einheit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

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 einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren.

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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)^d oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa^{e, f} oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten^g
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um mit Faktor IX substituionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass das Arzneimittel FEIBA weiterhin sowohl zur Bedarfsbehandlung als auch zur Routineprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zugelassen ist.</p> <p>e. Der Einsatz von Eptacog alfa als Routineprophylaxe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie kommt ausschließlich für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen ein hoher Bethesda-Titer (≥ 5 BE) vorliegt und aufgrund von allergischen Reaktionen kein Einsatz von Faktor-IX-haltigen Präparaten möglich ist.</p> <p>f. Aufgrund der möglichen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen kommen für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Routineprophylaxe mit Präparaten, welche Faktor IX enthalten nicht in Betracht. Für diese Patientengruppe steht keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist daher in der Gesamtschau festzustellen, dass für diese Patientenpopulation die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Eptacog alfa zur Routineprophylaxe den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>g. Die nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität unter 5 BE eine Gabe von Faktor-IX-Konzentrat. Bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität über 5 BE oder bei Versagen der Faktor-IX-Präparate kommt rekombinanter aktivierter Faktor VII und aktivierter Prothrombinkomplex infrage.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BE: Bethesda Einheit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

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

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 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)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU die teilweise randomisierte kontrollierte Studie explorer7 [2-6] identifiziert.

Mit der Studie explorer7 liegt, aufgrund ihres randomisierten Teils, eine potenziell relevante Studie zur Nutzenbewertung von Concizumab vor. Im Dossier des pU liegen jedoch keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Dies ist zum einen darin begründet, dass sich aus den vorliegenden Informationen nicht entnehmen lässt, ob die im Kontrollarm eingesetzten Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Die Relevanz der Studie, lässt sich daher auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen nicht hinreichend beurteilen. Zum anderen sind die vorgelegten Daten zu den Endpunkten zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Im Folgenden werden zunächst die Unsicherheiten bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie explorer7 beschrieben. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Studie explorer7 in I Anhang B ergänzend dargestellt sowie die fehlende Eignung der vorgelegten Daten in den Endpunktkategorien Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen beschrieben.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie explorer7

Der pU legt für die Nutzenbewertung die Studie explorer7 vor. Die Studien- und Patientencharakteristika werden nachfolgend beschrieben.

I 3.1.1 Studien- und Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Studie explorer7 sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 beschrieben.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
explorer7	RCT (teilweise randomisiert), offen, parallel	<p>Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B jeglichen Schweregrades mit dokumentiertem Inhibitortiter^b (≥ 0,6 BE) und einer 24 Wochen vor Screening verordneten oder benötigten Behandlung mit Bypassing-Präparaten^c</p> <p><u>Randomisierungskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit Bedarfsbehandlung und ≥ 6 dokumentierten behandelten Blutungen in den letzten 24 Wochen (bzw. ≥ 12 in den letzten 52 Wochen) vor Screening oder ▪ Patienten mit Bedarfsbehandlung aus Studie NN7415-4322 (explorer6)^d 	<p><u>RCT-Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 33) ▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (N = 19) <p><u>nicht randomisierte Arme^e:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 21)^f ▪ Routineprophylaxe mit Concizumab (N = 60)^g <p>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation der Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren (randomisierte Arme):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Routineprophylaxe mit Concizumab (n = 12) ▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (n = 10) 	<p>Screening: 3 Wochen</p> <p>Behandlung:</p> <p>Hauptphase^h</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Concizumab-Arme: 32 Wochen ▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten: 24 Wochen <p>Extensionsphaseⁱ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Concizumab-Arme: 128 Wochen ▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten: 136 Wochen <p>Beobachtung: bis maximal 7 Wochen nach Extensionsphase^j</p>	<p>74 Studienzentren: Algerien, Australien, Bulgarien, Dänemark, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Südafrika, Südkorea, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>10/2019–laufend^k</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 27.12.2021 (primäre Analyse)^l ▪ 13.06.2022 (Woche 56)^m 	<p>primär: Anzahl behandelte spontane und traumatische Blutungen</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. Ein erhöhter Inhibitor titer konnte auch in der Vergangenheit festgestellt werden. Dieser musste in der Patientenakte vermerkt sein.</p> <p>c. Ausgenommen Patienten, die vor Studienbeginn in der Phase-II-Studie NN7415-4310 (explorer4) [7] mit Concizumab behandelt wurden und ohne Randomisierung in der Studie explorer7 mit Concizumab weiterbehandelt wurden.</p> <p>d. explorer6 [8] ist eine prospektive, multinationale, nicht-interventionelle Studie. Eingeschlossen wurden unter anderem Patienten ≥ 12 Jahren mit kongenitaler Hämophilie A oder B jeglichen Schweregrades mit Inhibitoren, die eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat erhielten und ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening hatten.</p> <p>e. Die nicht randomisierten Concizumab-Arme sind für die Bewertung nicht relevant und werden in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Patienten ≥ 12 Jahren mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren aus der Studie explorer4 [7]</p> <p>g. Patienten, die vor Studienbeginn eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten hatten. Darüber hinaus konnten Patienten in diesen Arm eingeschlossen werden, die vor Studieneinschluss eine Bedarfsbehandlung erhalten hatten und nach Beendigung der Randomisierung der Arme 1 und 2 rekrutiert wurden.</p> <p>h. Die Behandlung mit Concizumab wurde aufgrund von 5 nicht fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten im Zeitraum von März bis August 2020 unterbrochen; für Details siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>i. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Prophylaxe mit Concizumab zu erhalten. Dabei setzten Patienten aus den Concizumab-Armen die Behandlung unter Beibehaltung der Erhaltungsdosis aus der Hauptphase der Studie fort. Patienten aus dem Arm mit einer Bedarfsbehandlung wurden in den ersten 5 bis 8 Wochen der Extensionsphase auf die Erhaltungsdosis eingestellt. Die Extensionsphase ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>j. Bei Abbruch der Studie durch Rückzug der Einwilligung des Patienten vor Woche 32 im Interventionsarm bzw. Woche 24 im Kontrollarm sollte zeitnah die Follow-up-Untersuchung gemäß der zu Woche 32 bzw. 24 vorgesehenen Visite durchgeführt werden, bei Abbruch der Studie nach Woche 32 bzw. 24 sollte eine Follow-up-Untersuchung gemäß der letzten vorgesehenen Visite der Behandlung während der Extensionsphase erfolgen.</p> <p>k. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Gemäß Studienplanung war das Studienende definiert als das Datum der letzten Visite des letzten Patienten oder 20. Juni 2024, je nachdem was früher eintritt. In Modul 4 B gibt der pU jedoch an, dass die Studie voraussichtlich in Dezember 2025 endet.</p> <p>l. Prädefinierter Datenschnitt zum Ende der Hauptphase, zu dem alle Patienten, randomisiert für den Concizumab-Arm, mindestens 32 Wochen Behandlung abgeschlossen haben bzw. alle Patienten, randomisiert für den Arm mit Bedarfsbehandlung, mindestens 24 Wochen Behandlung abgeschlossen haben.</p> <p>m. Prädefinierter Datenschnitt, zu dem alle Patienten aus dem randomisierten Concizumab-Arm sowie den nicht randomisierten Concizumab-Armen mindestens 56 Wochen Behandlung abgeschlossen haben.</p> <p>BE: Bethesda Einheit; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie	Intervention	Vergleich
explorer7	<p>Hauptphase (RCT-Teil): Routineprophylaxe mit Concizumab^a s. c., 1-mal täglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1: 1,0 mg/kg KG ▪ ab Tag 2: 0,20 mg/kg KG^b ▪ Woche 6 bis Woche 32 in Abhängigkeit von der Concizumab-Plasmakonzentration: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 200 ng/ml: 0,25 mg/kg KG ▫ 200–4000 ng/ml: 0,20 mg/kg KG ▫ > 4000 ng/ml: 0,15 mg/kg KG 	<p>Hauptphase (RCT-Teil): Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die der Patient bereits vor Studieneinschluss erhalten hat, über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen
	<p>Behandlung von Blutungsereignissen – Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Milde und moderate Durchbruchblutungen im Interventionsarm wurden anhand einer Behandlungsrichtlinie mit Bypassing-Präparaten gemäß Protokoll (z. B.: rFVIIa und aPCC) behandelt. ▪ Schwere Durchbruchblutungen^d im Interventionsarm und schwere Blutungen^d im Kontrollarm sollten patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes behandelt werden. 	
	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Heparin, abgesehen von der Versiegelung zentraler Venenzugänge gemäß lokaler Praxis ▪ Vitamin-K-Antagonisten ▪ direkte orale Antikoagulanzen ▪ Antifibrinolytika^e ▪ Immuntoleranzinduktion 	
	<p>a. Das Dosierungsschema für Concizumab musste im Laufe der Studie nach einer Behandlungsunterbrechung aufgrund von Sicherheitsbedenken (siehe nachfolgenden Textabschnitt) angepasst werden. Im Folgenden wird nur das Behandlungsschema gemäß Fachinformation [9] beschrieben, welches die Patienten im Interventionsarm nach Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung durchliefen.</p> <p>b. Nach 4 Wochen sollte die Bestimmung der Plasmakonzentration von Concizumab zur Festlegung der Erhaltungsdosis ab Woche 6 erfolgen.</p> <p>c. Die in die Studie explorer7 eingeschlossenen Patienten hatten vor dem Einschluss eine Bedarfsbehandlung mit rekombinatem Faktor VIIa (Eptacog alfa) oder aktiviertem aPCC erhalten.</p> <p>d. Als schwere Blutungen wurden u. a. Blutungen im intrakraniellen oder retroperitonealen Raum sowie innere Nackenblutungen, Muskelblutungen mit Kompartmentsyndrom oder Blutungen mit einer signifikanten Abnahme des Hämoglobinspiegels (< 3 g/dl) eingestuft. Darüber hinaus wurden auch Blutungsepisoden, die eine Hospitalisierung benötigten oder lebensbedrohlich waren, als schwer gewertet.</p> <p>e. außer bei lokaler / topischer Anwendung, die Verabreichung einzelner systemischer Dosen war nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung erlaubt</p> <p>aPCC: aktivierter Prothrombinkomplex-Konzentrat; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rFVIIa: rekombinanter Faktor VIIa</p>	

Studiendesign und Patientenpopulation

Bei der Studie explorer7 handelt es sich um eine offene, multizentrische, teilweise randomisierte Zulassungsstudie von Concizumab bestehend aus einer Haupt- sowie einer Extensionsphase mit 2 randomisierten und 2 nicht randomisierten Armen. Die Hauptphase betrug für die Concizumab-Arme 32 Wochen und für den Kontrollarm mindestens 24 Wochen (siehe dazu auch Unterbrechung der Concizumabtherapie in der Studie explorer7 und Anpassung der Concizumab-Dosierung). Die anschließende Extensionsphase umfasste für die Concizumab-Arme bis zu 128 Wochen und für den Kontrollarm bis zu 136 Wochen. Im randomisierten Teil der Studie wurde während der Hauptphase eine Routineprophylaxe mit Concizumab (Interventionsarm) mit einer Bedarfsbehandlung (Kontrollarm) verglichen.

In die Studie wurden männliche Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B jeglicher Krankheitsschwere und Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren ($\geq 0,6$ Bethesda Einheiten [BE]) in der Krankheitsgeschichte eingeschlossen. Für eine Randomisierung mussten die Patienten mindestens 6 Blutungen in den letzten 24 Wochen (bzw. 12 Blutungen in den letzten 52 Wochen) gehabt haben sowie entweder eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat erhalten oder in den 24 Wochen vor dem Screening ein Bypassing-Präparat verschrieben bekommen haben. Im randomisierten Teil wurden die Patienten (N = 52) in einem Verhältnis von 2:1 den einzelnen Armen zugewiesen und dabei nach dem Hämophilie-Typ (A vs. B) und der Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen (< 9 vs. ≥ 9 Blutungsepisoden) stratifiziert. Dabei handelt es sich um insgesamt 25 Patienten mit Hämophilie B. Im nicht randomisierten Teil der Studie wurden in einem Arm Patienten mit einer Concizumab-Prophylaxe aus der Studie explorer4 [7] und im anderen Arm Patienten, die eine Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erhielten, eingeschlossen. Im Folgenden werden nur die Auswertungen der Teilpopulation der Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren aus den randomisierten Armen der Studie für die Hauptphase betrachtet.

Im randomisierten Teil der Studie wurden die Patienten entweder einer Routineprophylaxe mit Concizumab (n = 15) oder der Fortführung ihrer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (n = 10) zugeteilt. Eine Routineprophylaxe mit Concizumab entsprechend der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation [9] erfolgte ab der Wiederaufnahme der Concizumabtherapie nach einer Unterbrechung aus Sicherheitsgründen (siehe unten). Gemäß Angaben des pU erhielten 12 der 15 Patienten im Interventionsarm eine zulassungskonforme Concizumab-Dosierung. Im Kontrollarm sollten die Patienten ihre Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die sie vor Studieneinschluss erhielten, weiterführen. Als Bypassing-Präparate kamen fast ausschließlich Faktor VIIa-Präparate (Eptacog alfa) und aPCC (FEIBA) zum Einsatz. Unter einer Concizumab-Prophylaxe sollten milde und moderate Durchbruchblutungen ebenfalls mit den vom Patienten zuvor genutzten Bedarfspräparat behandelt werden. Schwere Durchbruchblutungen im Interventionsarm und schwere

Blutungen im Kontrollarm sollten patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes behandelt werden. Die Bypassing-Präparate zur Behandlung von Blutungsepisoden im Kontrollarm und von Durchbruchblutungen im Interventionsarm wurden vom pU weder bereitgestellt noch deren Kosten übernommen.

Der randomisierte Teil der Studie war beendet, wenn im Interventionsarm alle Patienten mindestens 32 Wochen und im Kontrollarm mindestens 24 Wochen behandelt wurden. Die initiale Studienplanung sah jeweils eine 24-wöchige Behandlung vor. Die nun unterschiedlichen Behandlungsdauern resultierten nach einer Unterbrechung der Studie aus einer sicherheitsbedingten Anpassung der Dosierung im Interventionsarm (siehe nachfolgenden Abschnitt). Anschließend an die randomisierte Hauptphase hatten die Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit in die Extensionsphase der Studie und somit auf eine Routineprophylaxe mit Concizumab zu wechseln. Die Extensionsphase der Studie ist noch laufend und hat eine geplante Studiendauer von bis zu 128 Wochen für Patienten aus den Concizumab-Armen und bis zu 136 Wochen für Patienten im Kontrollarm.

Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter traumatischer und spontaner Blutungsepisoden. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Unterbrechung der Concizumabtherapie in der Studie explorer7 und Anpassung der Concizumab-Dosierung

Die Studie explorer7 wurde im Oktober 2019 initiiert. Im Rahmen des Studienprogramms zu Concizumab traten bei 3 Patienten 5 schwerwiegende, nicht-fatale thromboembolische Ereignisse unter einer Behandlung mit Concizumab auf (davon 1 Patient in der Studie explorer7). Daraufhin wurde das Studienprogramm und somit auch die Studie explorer7 im Zeitraum März bis August 2020 pausiert (siehe Abbildung 1). Bis zu diesem Zeitpunkt waren in den Interventionsarm 11 der 15 Patienten und in den Kontrollarm 7 der 10 Patienten eingeschlossen.

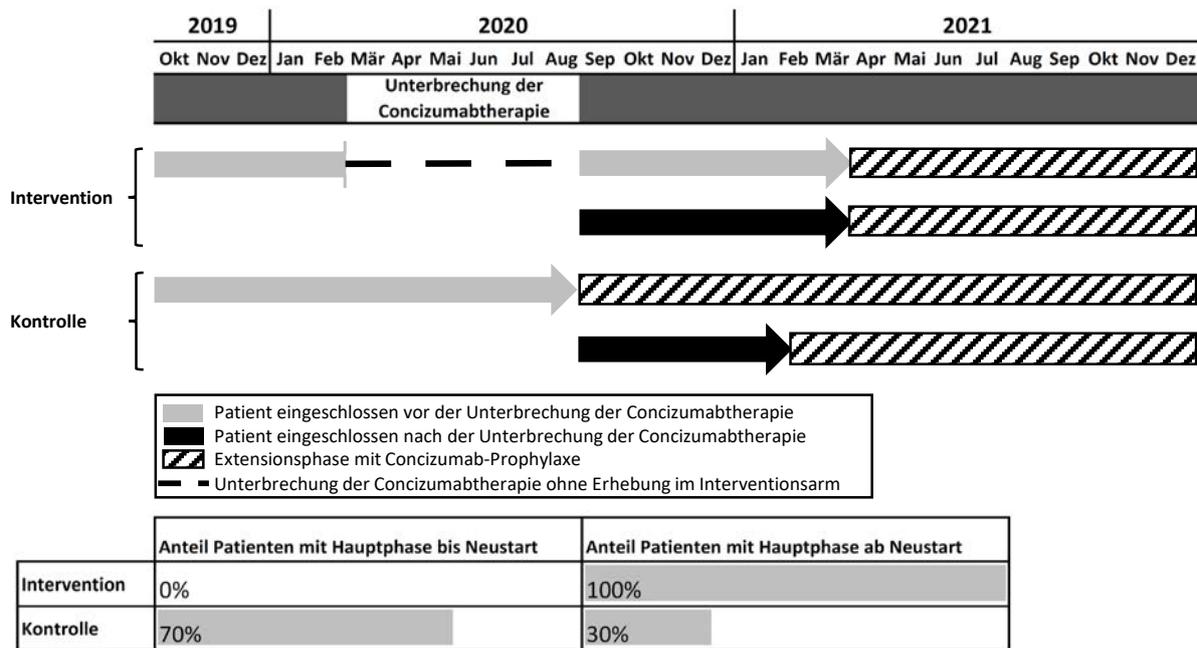


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Verlaufs der Studie explorer7 von der Initiierung bis zum primären Datenschnitt

Nach Evaluation der Fälle durch den pU, wurde festgestellt, dass alle Patienten unmittelbar vor dem Ereignis oder am Tag des Ereignisses hämostatische Begleitbehandlungen erhalten hatten. Zudem lag die Concizumab-Exposition bei 2 der Patienten an der oberen Grenze der Expositionsspanne der bis dahin durchgeführten Studien zu Concizumab. Als Konsequenz wurde zum einen die Dosierung von Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Durchbruchblutungen unter einer Concizumab-Prophylaxe angepasst. Zum anderen wurde die Concizumab-Dosierung von einem ursprünglich festen körperrgewichtabhängigen Regime (0,25 mg/kg Körpergewicht) auf ein variables, von der Concizumab-Plasmakonzentration zu Woche 4 abhängiges und bis Woche 8 einzustellendes Regime geändert, was der letztlich zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation [9] entspricht.

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. Grundsätzlich wäre es in der Studie möglich gewesen, entsprechend auch im Kontrollarm die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der randomisierten Phase auf 32 Wochen zu verlängern. Der pU macht keine Angaben dazu, warum er nur in einem Arm die Behandlungsdauer verlängert hat.

Während der Unterbrechung wechselten die bis dahin eingeschlossenen Patienten im Interventionsarm auf ihre Bedarfsbehandlung vor Studieneinschluss. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten im Kontrollarm angewiesen, wie geplant fortzufahren und die vorgesehenen Visiten gemäß Studienplanung zu absolvieren sowie Blutungsereignisse an die

Prüfärztinnen und Prüfärzte zu melden. Nach der Unterbrechung wurden in den Interventionsarm weitere 4 und in den Kontrollarm weitere 3 Patienten randomisiert.

Die Unterbrechung der Concizumabtherapie in der Studie explorer7 und die daraufhin vom pU unternommenen Anpassungen am Studiendesign hatten zur Folge, dass für einen Großteil der in die Studie explorer7 eingeschlossenen Patienten die Beobachtung zwischen den Armen nicht parallel verlief (siehe Abbildung 1). Zum Zeitpunkt der Neuaufnahme der Studie hatten im Kontrollarm 70 % der randomisierten Patienten bereits eine Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen und somit die Hauptphase abgeschlossen. Im Gegensatz dazu begann für alle Patienten im Interventionsarm die Hauptphase der Studie mit der neuen Concizumab-Dosierung erst nach der Unterbrechung. Die fehlende zeitliche Parallelität der beiden Studienarme beeinträchtigt die interne Validität der Studie und wird beim endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial berücksichtigt. Die aus der Unterbrechung entstandenen unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern der randomisierten Studienphase (32 Wochen im Interventionsarm vs. 24 Wochen im Vergleichsarm) lassen sich grundsätzlich durch adäquate Auswertungen adressieren, wenn jeweils in beiden Studienarmen die ersten 24 Wochen der Beobachtung berücksichtigt werden.

Die beschriebenen Unsicherheiten werden beim endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

Datenschnitte und vom pU vorgelegte Auswertungen

Gemäß Studienplanung sind 3 Datenschnitte vorgesehen:

- Der primäre Datenschnitt sollte erfolgen, wenn alle Patienten im Interventionsarm die Visite zu Woche 32 und im Kontrollarm die Visite zu Woche 24 abgeschlossen oder jeweils ihre Einverständniserklärung zurückgezogen hatten.
- Ein weiterer Datenschnitt war vorgesehen, wenn alle Patienten im Interventionsarm und den beiden nicht randomisierten Concizumab-Armen die Visite zu Woche 56 abgeschlossen oder ihre Einverständniserklärung zurückgezogen hatten.
- Die finale Analyse ist nach dem Ende der Extensionsphase der Studie vorgesehen.

Der pU legt im Dossier Auswertungen zum primären Datenschnitt vor. Dabei berücksichtigt er im Interventionsarm 12 der 15 randomisierten Patienten, die gemäß Fachinformation [9] mit Concizumab behandelt wurden. Im Kontrollarm gehen alle 10 randomisierten Patienten in die Auswertungen ein. Zu den vom pU nicht berücksichtigten 3 Patienten im Interventionsarm liegen im Dossier keine weiteren Informationen vor, außer dass sie nicht gemäß Fachinformation behandelt worden seien. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass diese Patienten spätestens während der Unterbrechung die Studienteilnahme abgebrochen haben.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der in der Studie explorer7 eingeschlossenen, relevanten Teilpopulation.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Routineprophylaxe mit Concizumab N ^a = 12	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten N ^a = 10
explorer7		
Alter [Jahre], MW (SD)	23,3 (10,4)	23,3 (11,1)
Altersgruppe [Jahre], n (%)		
12–17	6 (50,0)	5 (50,0)
18–64	6 (50,0)	5 (50,0)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	4 (33)	4 (40)
weiß	4 (33)	3 (30)
schwarz / afroamerikanisch	1 (8)	1 (10)
Ureinwohner Amerikas / Alaskas	1 (8)	1 (10)
unbekannt	2 (16)	1 (10)
Zeit seit der Faktor-IX-Inhibitor-Diagnose [Monate], MW (SD)	k. A.	k. A.
Inhibitortiter [BE] zu Baseline ^b , n (%)	N = 11	N = 8
≥ 0,6 und < 5	4 (36)	1 (13)
≥ 5	1 (9)	4 (50)
Median [Min; Max]	0,3 [0,3; 23,8]	4,5 [0,3; 15,6]
Inhibitortiter [BE] – historisch ^c , n (%)	N = 11	N = 7
< 0,6	2 (18)	2 (29)
≥ 0,6 und < 5	4 (36)	2 (29)
≥ 5	5 (46)	4 (57)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, n (%)		
< 9	5 (42)	4 (40)
≥ 9	7 (58)	6 (60)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt, MW (SD)	k. A.	k. A.
Zielgelenke vor Studieneintritt, n (%)		
kein Zielgelenk	6 (50)	3 (30)
Zielgelenk (jeglicher Art)	6 (50)	7 (70)
1 Gelenk	3 (25)	5 (50)
> 1 Gelenk	3 (25)	2 (20)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Routineprophylaxe mit Concizumab N ^a = 12	Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten N ^a = 10
Art der vorangegangenen Behandlung, n (%)	N = 11	N = 9
Bedarfsbehandlung ^d	11 (100)	9 (100)
Prophylaxe	1 (9)	0 (0)
Dauer der Bedarfsbehandlung [Monate]	N = 8	N = 5
MW (SD)	48,4 (47,5)	22,0 (32,1)
Median [Q1; Q3]	31,7 [12,0; 83,6]	12,0 [8,2; 27,6]
ABR unter der Bedarfsbehandlung	N = 8	N = 5
MW (SD)	13,6 (11,8)	13,6 (7,1)
Median [Q1; Q3]	7,4 [1,0; 14,8]	10,9 [2,0; 17,6]
frühere ITI-Behandlung, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) ^e	5 (33)	– ^f
Gründe für den Therapieabbruch, n (%):		
UEs	2 (13)	
Entscheidung des Prüfarztes / der Prüfarztin	1 (7)	
andere Gründe	2 (13)	
Studienabbruch, n (%) ^g	5 (33)	2 (20)
Gründe für den Studienabbruch, n (%)		
Rückzug der Einwilligungserklärung	1 (7)	2 (20)
Entscheidung des Prüfarztes / der Prüfarztin	1 (7)	0 (0)
<p>a. Anzahl randomisierter Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen fachinformationskonformen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. In der Studie explorer7 wurde als Baseline die letzte Messung vor der 1. Dosis der fachinformationkonformen Concizumab-Dosierung oder vor der Randomisierung herangezogen.</p> <p>c. Für den Einschluss in die Studie explorer7 mussten die Patienten mindestens 1 dokumentierten Inhibitor-Test mit einem Titer $\geq 0,6$ BE in der Vergangenheit aufweisen, der von der Prüfarztin / vom Prüfarzt evaluiert wurde. Patienten können mehr als ein Testergebnis haben.</p> <p>d. In der vorangegangenen Behandlung kamen Eptacog alfa oder aPCC zum Einsatz.</p> <p>e. Darüber hinaus haben 11 vs. 8 der Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>f. Ein Therapieabbruch im klassischen Sinn ist bei einer Bedarfsbehandlung nicht möglich. Ob die Patienten jedoch den in der Bedarfsbehandlung eingesetzten Wirkstoff z. B. aufgrund von UEs wechselten ist nicht bekannt.</p> <p>g. Die Angaben umfassen außerdem Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 3 vs. Kontrollarm: 0).</p> <p>ABR: annualisierte Blutungsrate; aPCC: aktivierter Prothrombinkomplex-Konzentrat; BE: Bethesda Einheit; ITI: Immuntoleranzinduktion; k. A.: keine Angabe; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patienten der potenziell relevanten Teilpopulation der Studie explorer7 waren im Durchschnitt 23 Jahre alt und der Anteil der Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) lag in beiden Armen bei 50 %. Die Patienten waren mehrheitlich asiatisch (33 % im Interventionsarm bzw. 40 % im Kontrollarm) oder weiß (33 % bzw. 30 %). Angaben zur Behandlung vor der Studie lagen für 11 von 12 Patienten im Interventionsarm und für 9 von 10 Patienten im Kontrollarm vor. Von diesen Patienten hatten alle eine Bedarfstherapie erhalten.

Die Dauer der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Interventionsarm betrug im Median 31,7 Monate und war somit deutlich länger als die mediane Behandlungsdauer von 12 Monaten im Kontrollarm. Im Gegensatz dazu lag die mediane annualisierte Blutungsrate unter der Bedarfsbehandlung im Kontrollarm mit 10,9 höher als im Interventionsarm mit 7,4. Allerdings lagen zu diesen Patientencharakteristika nur von 8 Patienten im Interventionsarm und 5 Patienten im Kontrollarm Informationen vor. Zu Patientencharakteristika wie Zeit seit der Faktor-IX-Inhibitor-Diagnose, Anzahl der Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Studieneintritt oder früherer Immuntoleranzinduktion liegen im Dossier keine Angaben vor.

Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie in der Studie explorer7 nicht hinreichend beurteilbar

Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Inhibitortiter, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit festgelegt (siehe auch Tabelle 4). Als mögliche Therapieoptionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie kommen Bypassing-Präparate, darunter mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa, sowie rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-IX-Präparate jeweils im Rahmen einer Bedarfsbehandlung oder einer Routineprophylaxe infrage. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA außerdem, dass für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet werde, dass den Prüferärztinnen und Prüferärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehe, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie). Dabei sei die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen.

Argumentation des pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU beschreibt die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Eptacog alfa oder FEIBA) im Kontrollarm der Studie explorer7 als Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies begründet er damit, dass die Behandlung von Patienten mit klinisch relevanten Inhibitoren in der klinischen Praxis unter Einsatz von Bypassing-Präparaten erfolge. Die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B und Inhibitoren mit Faktor-IX-Präparaten sei

von den Fachgesellschaften nur eingeschränkt empfohlen. Weiter argumentiert der pU, dass eine suffiziente längerfristige Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten wie aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC) oder dem rekombinanten aktivierten Faktor VII Eptacog alfa aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit nicht möglich sei. Darüber hinaus gibt der pU an, dass eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Inhibitortiter nicht sinnvoll sei, da es sich regelhaft um historische Werte handle.

Bewertung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die in den randomisierten Teil der Studie explorer7 eingeschlossenen Patienten sollten bei einer Zuteilung in den Kontrollarm ihre bisherige Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat fortführen (siehe unter Studiendesign und Patientenpopulation). Eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-IX-Präparaten sowie eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX- oder Bypassing-Präparaten kamen im Kontrollarm nicht zum Einsatz. Die Patienten wurden vor der Randomisierung nicht hinsichtlich der Eignung einer Routineprophylaxe mit einem Bypassing- oder Faktor-IX-Präparat bzw. einer Bedarfsbehandlung mit Faktor-IX-Präparaten überprüft. Somit erfolgte in der Studie explorer7 ein Vergleich einer Concizumab-Prophylaxe ausschließlich mit der Fortführung einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Zwar sollten entsprechend der Einschlusskriterien in die randomisierten Arme der Studie explorer7 Patienten eingeschlossen werden, die eine Bedarfsbehandlung erhielten und denen in den 24 Wochen vor dem Screening ein Bypassing-Präparat verschrieben wurde oder die ein solches Präparat benötigten. Der pU gibt darüber hinaus aber weder eine systematische Begründung dazu, aufgrund welcher patientenindividuellen Kriterien eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat die zum Zeitpunkt der Randomisierung patientenindividuell geeignete Therapie darstellte, noch geht dies aus den im Dossier vorliegenden Informationen hervor.

Gemäß der World-Federation-of-Hemophilia(WFH)-Leitlinie „*Guidelines for the Management of Hemophilia*“ (Stand 2020) [10] werden für Patientinnen und Patienten mit geringem Inhibitortiter (< 5 BE) Faktor-IX-Präparate für die Bedarfsbehandlung empfohlen. Eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ist hingegen bei hohen Inhibitortitern (≥ 5 BE) indiziert. Die WFH-Leitlinie empfiehlt darüber hinaus, dass Patienten mit Hämophilie und Inhibitoren für eine Routineprophylaxe in Betracht gezogen werden. Zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten werden rekombinanter aktivierter Faktor VII (z. B. Eptacog alfa) oder, sofern keine allergischen Reaktionen gegenüber Faktor-IX-Präparaten aufgetreten sind, aPCC wie z. B. FEIBA empfohlen. Des Weiteren ist, wenn auch nur eingeschränkt, nach einer erfolgreichen Immuntoleranztherapie grundsätzlich auch eine Prophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten möglich. Gemäß den Hinweisen des G-BA kommt zudem bei Patientinnen und Patienten, für die eine Routineprophylaxe mit Faktor IX enthaltenden Präparaten aufgrund möglicher allergischer / anaphylaktischer Reaktionen nicht in Betracht kommt, eine Routineprophylaxe mit Eptacog alfa im *Off-label-use* infrage. Somit sind der Inhibitortiter und

die Verträglichkeit gegenüber Faktor-IX-Präparaten wichtige patientenindividuelle Faktoren, die bei der Therapieentscheidung eine Rolle spielen.

Aus den Angaben des pU im Dossier geht hervor, dass 50 % der Patienten, für die Werte aus der Krankheitsgeschichte vorliegen, einen hohen Inhibitortiter (≥ 5 BE) aufwiesen. Zur Baseline hingegen lag für 11 Patienten im Interventionsarm und für 8 Patienten im Kontrollarm eine Angabe zum aktuellsten Inhibitortiter vor. Von diesen hatten im Interventionsarm nur 1 Patient (9 %) und im Kontrollarm 4 Patienten (50 %) einen hohen Inhibitortiter (≥ 5 BE), welcher gegen einen Einsatz von Faktor IX haltigen Präparaten sprechen würde. Die restlichen Patienten hatten jedoch einen Inhibitortiter unter 5 BE, bei dem auch eine Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinantem oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten infrage kommen kann, solange keine allergische / anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit diesen auftreten. Angaben zur Faktor-IX-Verträglichkeit oder dazu, ob zuvor eine Immuntolarenzinduktion durchgeführt wurde und diese erfolgreich war, liegen im Dossier nicht vor.

Aus den Angaben im Dossier geht außerdem hervor, dass im Interventionsarm 7 (58 %) und im Kontrollarm 6 (60 %) Patienten in den letzten 24 Wochen ≥ 9 Blutungen und somit mehr als 1 Blutung pro Monat hatten. Genaue Angaben zu Blutungshäufigkeiten wurden vor Eintritt in die Studie nicht erhoben und liegen somit nicht vor. Jedoch ist davon auszugehen, dass bei einer erhöhten Blutungshäufigkeit eine Routineprophylaxe, wann immer möglich, versucht werden sollte. Eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten sieht der pU aufgrund der geringen Halbwertszeit und der dadurch resultierenden Notwendigkeit einer häufigen Verabreichung der Präparate als nicht zweckmäßig. Jedoch schließt dies eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten sowie, bei geringen Inhibitortitern und guter Verträglichkeit, eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten nicht grundsätzlich aus. Dass eine Prophylaxe bei diesen Patienten durchaus möglich ist, ist auch an einem der nicht randomisierten Arme der Studie explorer7 ersichtlich, in dem 20 Patienten mit einer Hämophilie B mit Inhibitoren eingeschlossen wurden, von denen 15 (75 %) vor dem Eintritt in die Studie eine prophylaktische Behandlung mit einem Bypassing-Präparat erhielten.

Zusammenfassung

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht hinreichend beurteilt werden, ob die unveränderte Fortführung der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Kontrollarm für alle Patienten der Studie explorer7 eine adäquate Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Inhibitortiter, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit darstellt. Zum einen kann nicht ausgeschlossen werden, dass für die Patienten in der Studie explorer7 eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten patientenindividuell geeignet gewesen sein könnte. Zum anderen ist nicht abschließend beurteilbar, ob für einzelne Patienten eine Bedarfsbehandlung oder

Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten infrage gekommen wäre. Daher ist die Studie explorer7 auf Basis der vorliegenden Informationen nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Concizumab zu treffen. Zudem ließen sich – sofern sich aus weiteren Informationen ableiten ließe, dass die eingesetzte Vergleichstherapie bei den eingeschlossenen Patienten adäquat ist – auf Basis dieser Studie allenfalls Aussagen für den Teil der Patienten treffen, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine adäquate patientenindividuelle Therapie darstellt. Eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie explorer7 findet sich in I Anhang B.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Concizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Concizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)^d oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa^{e, f} oder ▪ einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten^g 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um mit Faktor IX substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.).</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass das Arzneimittel FEIBA weiterhin sowohl zur Bedarfsbehandlung als auch zur Routineprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zugelassen ist.</p> <p>e. Der Einsatz von Eptacog alfa als Routineprophylaxe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie kommt ausschließlich für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen ein hoher Bethesda-Titer (≥ 5 BE) vorliegt und aufgrund von allergischen Reaktionen kein Einsatz von Faktor-IX-haltigen Präparaten möglich ist.</p> <p>f. Aufgrund der möglichen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen kommen für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Routineprophylaxe mit Präparaten, welche Faktor IX enthalten nicht in Betracht. Für diese Patientengruppe steht keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist daher in der Gesamtschau festzustellen, dass für diese Patientenpopulation die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Eptacog alfa zur Routineprophylaxe den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>g. Die nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität unter 5 BE eine Gabe von Faktor-IX-Konzentrat. Bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität über 5 BE oder bei Versagen der Faktor-IX-Präparate kommt rekombinanter aktivierter Faktor VII und aktivierter Prothrombinkomplex infrage.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BE: Bethesda Einheit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen 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. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med* 2023; 389(9): 783-794. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216455>.
3. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors [online]. [Zugriff: 16.05.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.
4. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors [online]. 2025 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506832-33-00>.
5. 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>.
6. Novo Nordisk. Efficacy and safety of concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors; study NN7415-4311; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2022.
7. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019; 134(22): 1973-1982. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001542>.
8. Wheeler AP, Abraham A, Barnes C et al. Real-World Unmet Needs of Patients With Haemophilia A and Haemophilia B With or Without Inhibitors: End-of-Study Results From the explorer6 Non-Interventional Study. *Haemophilia* 2025. <https://doi.org/10.1111/hae.70051>.
9. Novo Nordisk. Alhemo [online]. 12.2024 [Zugriff: 30.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

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 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie explorer7

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
explorer7	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
a. potenzielle Verzerrung durch nicht zeitlich parallel verlaufende Studienarme							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie explorer7 aufgrund der zeitlich nicht parallel verlaufenden Studienarme als hoch eingestuft (siehe auch Abschnitt I 3.1.1).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Auswahlkriterien der Studie sicherstellten, dass in der Studienpopulation eine Hämophilie A oder Hämophilie B mit Inhibitoren vorlag. Für die vorliegende Teilfragestellung sei nur die Teilpopulation der Patienten mit einer Hämophilie B mit Inhibitoren relevant. Dass sich in der Studie explorer7 ausschließlich männliche Teilnehmer befanden, entspräche der deutschen Versorgungsrealität, in der fast ausschließlich Männer mit einer Hämophilie B mit Inhibitoren erfasst werden.

Des Weiteren führt der pU aus, dass die Bildung von Inhibitoren bei etwa 3 bis 5 % aller Hämophilie-B-Patienten auftritt und dies insgesamt zu geringen Patientenzahlen und somit zu einer heterogenen Population führe.

Die Behandlung mit Faktor-IX-Konzentraten bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren werde von der Fachgesellschaft nur eingeschränkt empfohlen.

Für Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren stünden zur Behandlung von Blutungen rekombinanter Faktor VIIa und aktivierter Prothrombinkomplex-Konzentrat zur Verfügung. Die

Behandlung mit FEIBA oder Eptacog alfa entsprechen nach Aussage der Fachgesellschaften dem bisherigen Standard in der Versorgung von diesen Patienten in Deutschland.

Eine suffiziente längerfristige Blutungsprophylaxe sei bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren bisher aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Bypassing-Präparate nicht möglich.

Die in der Studie explorer7 eingesetzte Vergleichstherapie, eine Bedarfsbehandlung mit FEIBA oder Eptacog alfa, decke somit die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren ab. Eine Therapieentscheidung in Abhängigkeit vom Inhibitortiter sei medizinisch nicht sinnvoll, da es sich bei den erfassten Inhibitortitern regelhaft, wie auch in der Studie explorer7, um historische Werte handle, die keinen Rückschluss auf den tatsächlichen aktuellen Inhibitortiter zulassen würden.

In der Gesamtschau seien die Ergebnisse der Studie explorer7 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse und Unsicherheiten in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie explorer7 siehe auch Kapitel I 3.

I Anhang B.1 Ergebnisse

I Anhang B.1.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - behandelte Blutungen
 - behandelte Gelenkblutungen
 - schwere Blutungen
 - vollständige Blutungsfreiheit
 - Symptomatik
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- thromboembolische Ereignisse (SUEs)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie explorer7 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität ^a	Behandelte Blutungen ^b	Behandelte Gelenkblutungen ^b	Schwere Blutungen ^c	Vollständige Blutungsfreiheit ^d	Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Thromboembolische Ereignisse (SUEs)	Weitere spezifische UEs
explorer7	ja	ja	ja	nein ^e	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als spontane und traumatische Blutungsepisoden bzw. Gelenkblutungsepisoden; Blutungsereignisse, die innerhalb von 72 h nach Beendigung einer Behandlung mit einem Faktorpräparat an derselben anatomischen Stelle (inkl. einer Verschlechterung durch Schwellung oder Schmerzen) auftraten, wurden in 1 Blutungsepisode zusammengefasst. c. Als schwere Blutungen wurden u. a. Blutungen im intrakraniellen oder retroperitonealen Raum sowie innere Nackenblutungen, Muskelblutungen mit Kompartmentsyndrom oder Blutungen mit einer signifikanten Abnahme des Hämoglobinspiegels (< 3 g/dl) eingestuft. Darüber hinaus wurden auch Blutungsepisoden, die eine Hospitalisierung benötigten oder lebensbedrohlich waren, als schwer gewertet. d. Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb der ersten 24 Wochen nach Beginn der neuen Concizumab-Dosierung im Interventionsarm sowie nach Randomisierung auf eine Bedarfsbehandlung im Kontrollarm kein behandeltes Blutungsereignis, das behandelt werden musste, aufgetreten ist. e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Anmerkungen zu Endpunkten

Behandelte Blutungen behandelte Gelenkblutungen, vollständige Blutungsfreiheit

In der Studie explorer7 wurden gemäß Studienplanung Blutungsereignisse, die innerhalb von 72 h nach Beendigung einer Behandlung mit einem Faktorpräparat an derselben anatomischen Stelle (inkl. einer Verschlechterung durch Schwellung oder Schmerzen) auftraten, in 1 Blutungsperiode zusammengefasst. Eine behandelte Blutungsperiode war definiert als jede Blutungsperiode, bei der zwischen dem Beginn und dem Ende der Blutung der Einsatz eines gerinnungsfaktorhaltigen Produkts berichtet wurde. Die Patienten sollten gemäß Studienplanung die Blutungsperioden inklusive der durchgeführten Behandlungen in einem vom pU zur Verfügung gestellten elektronischen Tagebuch dokumentieren. Die Eintragungen im elektronischen Tagebuch wurden an den vorgesehenen Studienvisiten durch die Prüferinnen und Prüfer geprüft.

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, inwiefern die Behandlung von Blutungen im Kontrollarm unter Anweisung bzw. Überwachung einer Prüferin oder eines Prüfers erfolgen sollte oder ob diese im Rahmen einer Heimselbstbehandlung überwiegend durch den Patienten selbst oder einer pflegenden Person durchgeführt wurde. Im Gegensatz dazu sollten die Patienten im Interventionsarm bei milden / moderaten Durchbruchblutungen immer das Prüfzentrum kontaktieren und die Behandlung mit einem Bypassing-Präparat nach Anweisung durch eine Prüferin bzw. einen Prüfer durchführen. Im vom pU vorgelegten Vergleich einer Routineprophylaxe mit einer Bedarfsbehandlung in einer nicht verblindeten Studie kann dies potenziell dazu führen, dass eine Entscheidung für die Behandlung einer Blutung im Kontrollarm eher getroffen wurde als im Interventionsarm. Dies wird im endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte behandelte Blutungen, behandelte Gelenkblutungen und vollständige Blutungsfreiheit berücksichtigt.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass aufgrund der Änderungen in der Studienplanung der randomisierten Studienphase die geplanten Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Armen unterschiedlich lang sind (32 Wochen im Interventionsarm vs. 24 Wochen im Kontrollarm). Bevorzugt wäre neben einem parallelen Verlauf der Behandlungsarme auch eine gleich lange Beobachtungsdauer in beiden Armen. Konkrete Angaben zu den Beobachtungsdauern der Studienarme in der Hauptphase der Studie lassen sich dem Dossier nicht entnehmen. Da jedoch die Mehrzahl der Patienten mindestens 24 Wochen beobachtet wurde, bleibt dies ohne weitere Konsequenzen für die Blutungsendpunkte, die als annualisierte Rate ausgewertet werden.

Schwere Blutungen

In der Studie explorer7 sollten die Blutungsperioden durch die Prüferin oder den Prüfer nach im Studienprotokoll präspezifizierten Kriterien als mild / moderat oder schwer eingestuft werden. Als schwere Blutungen wurden u. a. Blutungen im intrakraniellen oder

retroperitonealen Raum sowie innere Nackenblutungen, Muskelblutungen mit Kompartmentsyndrom oder Blutungen mit einer signifikanten Abnahme des Hämoglobinspiegels (< 3 g/dl) eingestuft. Darüber hinaus wurden auch Blutungsepisoden, die eine Hospitalisierung benötigten oder lebensbedrohlich waren, als schwer gewertet. Die gemäß Studienprotokoll vorgesehene Operationalisierung für den Endpunkt schwere Blutungen wird als adäquat eingeschätzt. Allerdings geht aus den Studienunterlagen hervor, dass die Einstufung durch die Prüfärzte nicht immer gemäß Studienprotokoll erfolgte. Im Dossier liegen zudem keine Angaben zu schweren Blutungen für die potenziell relevante Teilpopulation der Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren vor. Insgesamt liegen somit keine geeigneten Daten für den Endpunkt schwere Blutungen vor.

Patientenberichtete Endpunkte (PROs)

In der Studie explorer7 wurden mehrere Instrumente zur Erhebung von patientenberichteten Endpunkten (PROs) eingesetzt: Patient Global Impression of Change (PGI-C), Patient Global Impression of Severity (PGI-S), die Skalen Upper Extremity Short Form 7a sowie Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a aus dem Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Short Form v2.0, Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) und Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels SF-36v2 erhoben. Der pU legt für die erhobenen PROs stetige Auswertungen zur Veränderung gegenüber Baseline vor. Er ordnet dabei PGI-C und PGI-S der Symptomatik, die Skalen Upper Extremity Short Form 7a und Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a aus dem PROMIS Short Form v2.0 dem Gesundheitszustand sowie Haem-A-QoL und Hemo-TEM der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Die Validität der Instrumente PGI-C, PGI-S, Upper Extremity Short Form 7a und Numeric Rating Scale v. 1.0 Pain Intensity 1a aus dem PROMIS, Haem-A-QoL und Hemo-TEM für die vorliegende Indikation sowie deren Zuordnung zu den einzelnen Endpunktkategorien wurde nicht überprüft, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den PROs nicht für die Bewertung herangezogen werden können. Dies ist darin begründet, dass für alle PROs die Rücklaufquoten bereits zur Baseline sehr gering sind und teilweise unter 50 % liegen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass in der Studie eine Vielzahl von teilweise überlappenden Instrumenten bei den Patienten erhoben wurden, ohne dass sich den Studienunterlagen eine Strategie hierzu entnehmen lässt. Es stellt sich daher die Frage, ob potenziell bessere Rücklaufquoten erreichbar wären, wenn die PROs im Rahmen eines klaren Erhebungs- und Auswertungskonzepts erhoben würden, die eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie auch der Symptomatik ermöglichen würden.

Nebenwirkungen

Die Angaben im Dossier zu den Beobachtungsdauern und den berücksichtigten Beobachtungszeiten für die Auswertungen der Endpunkte der Nebenwirkungen sind widersprüchlich. Gemäß statistischem Analyseplan waren für die Endpunkte der Nebenwirkungen Auswertungen vorgesehen, in die im Interventionsarm alle Ereignisse ab Beginn der neuen Concizumab-Dosierung bis zum primären Datenschnitt (mindestens 32 Wochen) und im Kontrollarm alle Ereignisse von der Randomisierung bis zum Beginn der Concizumab-Prophylaxe eingehen. Der pU gibt im Dossier an, dass die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Nebenwirkungen im Interventionsarm 37,6 Wochen und im Kontrollarm 34,3 Wochen betrug. Da die Patienten im Kontrollarm während der Unterbrechung der Studie ihre Bedarfsbehandlung fortführen und auftretende Ereignisse weiterhin den Prüffärztinnen und Prüffärzten berichten sollten (siehe auch Unterbrechung der Concizumabtherapie in der Studie explorer7 und Anpassung der Concizumab-Dosierung), ist eine längere Beobachtungsdauer als die gemäß Studienplanung vorgesehenen 24 Wochen plausibel. Jedoch umfasst die vom pU angegebene Beobachtungsdauer im Kontrollarm gemäß Angaben im Dossier auch die Zeit unter der Extensionsphase, in der die Patienten anschließend an ihre Bedarfsbehandlung in der Hauptphase auf eine Concizumab-Prophylaxe wechselten. Somit ist die tatsächliche Beobachtungsdauer in der für die Nutzenbewertung relevanten Hauptphase im Kontrollarm unklar.

Unabhängig von der oben beschriebenen Diskrepanz gibt der pU in den Ergebnistabellen in Modul 4 B an, dass die Auswertungen zu den Endpunkten der Nebenwirkungen Ergebnisse zu Woche 24 darstellen würden. Dabei bleibt unklar, ob es sich um Ereignisse bis Woche 24 in beiden Behandlungsarmen handelt und somit Ereignisse aus längeren Beobachtungsdauern (also bis zu 32 Wochen im Interventionsarm und bis zum Beginn einer Concizumab-Prophylaxe im Kontrollarm) nicht berücksichtigt werden. Weiterhin ist unklar, ob im Interventionsarm die ersten 24 Wochen ab Beginn der neuen Concizumab-Dosierung oder ein anderer Zeitraum innerhalb der 32-wöchigen Behandlungsdauer herangezogen wurde.

Insgesamt sind die vorgelegten Auswertungen für die übergeordneten Endpunkte UEs und SUEs sowie alle Auswertungen auf der Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs) aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in den berücksichtigten Beobachtungsdauern und den vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wären Auswertungen der UEs und SUEs (jeweils Gesamtraten und auf SOC- bzw. PT-Ebene) notwendig, in die im Interventionsarm alle Ereignisse bis zu Woche 24 ab dem Beginn der fachinformationskonformen Concizumabtherapie und im Kontrollarm alle Ereignisse bis zu Woche 24 ab der Randomisierung eingehen. Darüber hinaus wären unter der Voraussetzung, dass die

Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar sind, Analysen denkbar, in die Ereignisse über die gesamte randomisierte Phase eingehen. Im Interventionsarm sind dies alle Ereignisse bis zu Woche 32 ab dem Beginn der fachinformationskonformen Concizumabtherapie und im Kontrollarm alle Ereignisse von der Randomisierung bis zum Ende der Beobachtung in der Hauptphase, das in der vorliegenden Studie mit dem Beginn der Concizumab-Prophylaxe einhergeht.

I Anhang B.1.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität ^a	Behandelte Blutungen ^b	Behandelte Gelenkblutungen ^b	Schwere Blutungen ^c	Vollständige Blutungsfreiheit ^d	Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUES	Abbruch wegen UEs	Thromboembolische Ereignisse (SUEs)	Weitere spezifische UEs	
explorer7	H ^e	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	– ^h	H ^{f, g}	– ^h	– ^h	– ^h	– ^h	– ^h	– ^h	
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als spontane und traumatische Blutungsepisoden bzw. Gelenkblutungsepisoden; Blutungsereignisse, die innerhalb von 72 h nach Beendigung einer Behandlung mit einem Faktorpräparat an derselben anatomischen Stelle (inkl. einer Verschlechterung durch Schwellung oder Schmerzen) auftraten, wurden in 1 Blutungsepisode zusammengefasst. c. Als schwere Blutungen wurden u. a. Blutungen im intrakraniellen oder retroperitonealen Raum sowie innere Nackenblutungen, Muskelblutungen mit Kompartmentsyndrom oder Blutungen mit einer signifikanten Abnahme des Hämoglobinspiegels (< 3 g/dl) eingestuft. Darüber hinaus wurden auch Blutungsepisoden, die eine Hospitalisierung benötigten oder lebensbedrohlich waren, als schwer gewertet. d. Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb der ersten 24 Wochen nach Beginn der neuen Concizumab-Dosierung im Interventionsarm sowie nach Randomisierung auf eine Bedarfsbehandlung im Kontrollarm kein behandeltes Blutungsereignis aufgetreten ist. e. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial. Dies führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei jedem Endpunkt. f. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten im Interventionsarm (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 % Prozentpunkte) g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zur Bedarfsbehandlung von Durchbruchblutungen im Interventionsarm und Blutungen im Kontrollarm h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe I Anhang B.1.1</p> <p>H: hoch; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>													

Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene endpunktübergreifend für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch angesehen. Zudem liegen für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, behandelte Blutungen, behandelte Gelenkblutungen sowie vollständige Blutungsfreiheit hohe Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten im Interventionsarm (20 %) bzw. große Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen (20 Prozentpunkte) vor. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten behandelte Blutungen, behandelte Gelenkblutungen sowie vollständige Blutungsfreiheit wird das Verzerrungspotenzial zusätzlich aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zur Bedarfsbehandlung von Durchbruchblutungen im Interventionsarm und Blutungen im Kontrollarm als hoch eingeschätzt (siehe auch I Anhang B.1.1).

I Anhang B.1.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Concizumab bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Concizumab		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
explorer7					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	12	2 (16,7)	10	0 (0)	4,23 ^b [0,23; 79,10]; 0,207 ^c
Morbidität					
vollständige Blutungsfreiheit	12	9 (75,0)	10	1 (10,0)	7,50 [1,14; 49,54]; 0,002 ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)			keine geeigneten Daten ^e		
SUEs			keine geeigneten Daten ^e		
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten ^e		
thromboembolische Ereignisse (SUEs)			keine geeigneten Daten ^e		
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) c. berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test) d. eigene Berechnung: Effekt und KI: asymptotisch, p-Wert: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11]) e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die I Anhang B.1.1 der vorliegenden Dossierbewertung KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity: Blutungsepisoden) – RCT, direkter Vergleich:
 Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Concizumab		Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten		Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
	N	ABR [95 %-KI]	N	ABR [95 %-KI]	ABR-Verhältnis ^a [95 %-KI]; p-Wert
explorer7					
Morbidity					
behandelte Blutungen (jährliche Blutungsrate)					
behandelte Blutungen ^b	12	1,37 [0,54; 3,46]	10	7,04 [3,08; 16,08]	0,19 [0,06; 0,65]; 0,008
behandelte Gelenk- blutungen ^b	12	0,91 [0,37; 2,24]	10	5,25 [2,61; 10,58]	0,17 [0,06; 0,52]; 0,002
schwere Blutungen <i>ergänzend dargestellt:</i>	keine geeigneten Daten ^c				
<i>behandelte Ziel- gelenkblutungen^b</i>	12	0,21 [0,04; 1,01]	10	0,92 [0,26; 3,20]	0,23 [0,05; 1,13]; 0,070
<i>alle behandelten und unbehandelten Blutungen^b</i>	12	3,15 [1,60; 6,19]	10	9,06 [4,56; 18,00]	0,35 [0,13; 0,90]; 0,029
a. Berechnet mittels negativ-binomialer Regression adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable. b. operationalisiert als spontane und traumatische Blutungsepisoden bzw. Gelenkblutungsepisoden; Blutungsereignisse, die innerhalb von 72 h nach Beendigung einer Behandlung mit einem Faktorpräparat an derselben anatomischen Stelle (inkl. einer Verschlechterung durch Schwellung oder Schmerzen) auftraten, wurden in 1 Blutungsepisode zusammengefasst. c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe die I Anhang B.1.1 der vorliegenden Dossierbewertung ABR: annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Routineprophylaxe mit Concizumab			Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten			Routineprophylaxe mit Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing- Präparaten Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE)	
explorer7							
Morbidity							
Symptomatik				keine geeigneten Daten ^a			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2				keine geeigneten Daten ^a			
a. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe I Anhang B.1.1 der vorliegenden Dossierbewertung							
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Mortality

Gesamtmortality

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

Morbidity

Behandelte Blutungen sowie behandelte Gelenkblutungen

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

Schwere Blutungen

Für den Endpunkt schwere Blutungen liegen keine geeigneten Daten vor (siehe I Anhang B.1.1).

Vollständige Blutungsfreiheit

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

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor (siehe I Anhang B.1.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels SF-36v2, liegen keine geeigneten Daten vor (siehe I Anhang B.1.1).

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs, thromboembolische Ereignisse (SUEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und thromboembolische Ereignisse (SUEs) liegen keine geeigneten Daten vor (siehe I Anhang B.1.1).

I Anhang B.1.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Studienbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant.

- Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)

Das Merkmal Geschlecht wird nicht betrachtet, da in die Studie explorer7 ausschließlich Männer eingeschlossen wurden.

Subgruppenanalysen für das Merkmal Krankheitsschwere sind anhand der vorliegenden Daten für die potenziell relevante Teilpopulation der Studie explorer7 nicht möglich.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

I Anhang C 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 B, 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.8
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 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.27
II 4 Literatur	II.28

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.17

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 Hämophilierregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WFH	World Federation of Hemophilia

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 Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-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-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

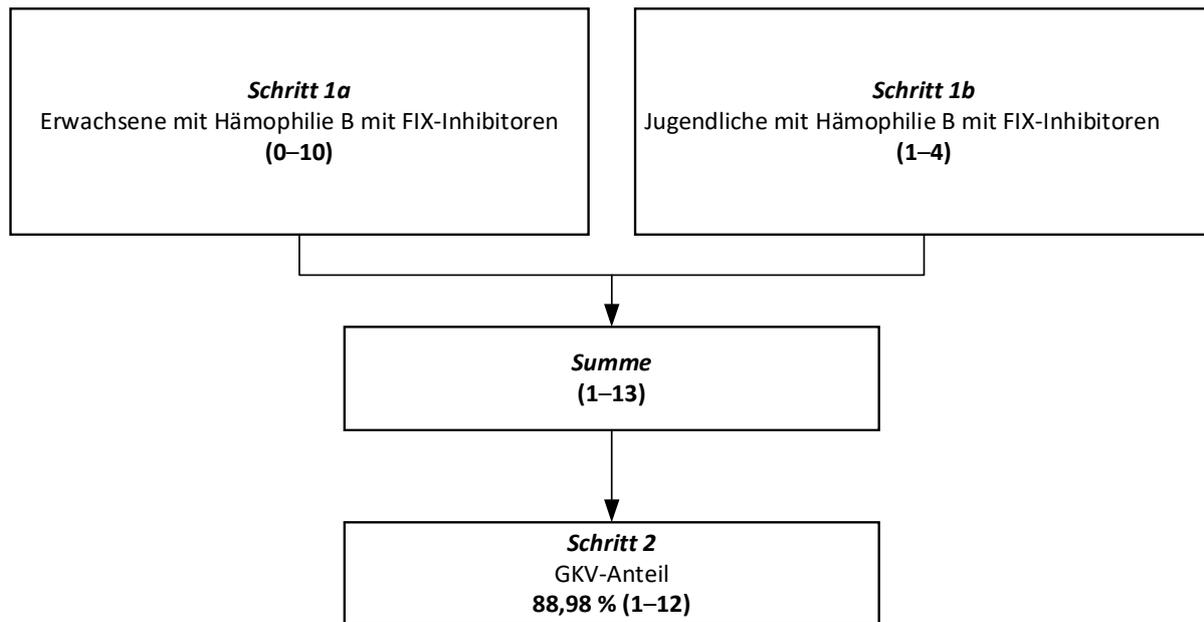
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

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 medizinischer Bedarf an Therapien vor allem 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 B mit FIX-Inhibitoren

Für die Bestimmung der von Prävalenzraten der männlichen Erwachsenen mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren greift der pU auf eine Anfrage (Stand: September 2024) an das Deutsche Hämophileregister (DHR) zurück. Hierbei wurden Fallzahlen der gemeldeten substitutionspflichtigen Hämophilie B 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 (2020): 0 pro 100 000 erwachsene männliche Personen
- Obergrenze (2022): 0,03 pro 100 000 erwachsene männliche Personen

Darauffolgend überträgt der 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 0 bis 10 Erwachsene mit Hämophilie B und FIX-Inhibitoren.

Schritt 1b: Jugendliche mit Hämophilie B mit FIX-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 B und

Faktor-IX-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, 2022): 0,01 pro 100 000 männliche Kinder und Jugendliche
- Obergrenze (2017): 0,16 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 1 bis 4 Kinder und Jugendliche mit Hämophilie B und FIX-Inhibitoren.

Summe

In Summe berechnet der pU 1 bis 13 Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und FIX-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 1 bis 12 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 B und 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 männlichen Kinder mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren der Prävalenzrate der männlichen Jugendlichen mit Hämophilie B und Faktor-IX-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.

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 nimmt an, dass die Prävalenz der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren bis zum Jahr 2030 gleichbleiben wird.

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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und FIX-Inhibitoren	1–12	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 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 benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung:

- einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) oder
- einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa oder
- einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten

Für Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) macht der pU Angaben für aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC; Arzneimittel FEIBA [6]).

Für rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate macht der pU Angaben für Albutrepenonacog alfa, Nonacog alfa, Nonacog gamma, Nonacog beta pegol und Eftrenonacog alfa [7-11]. Für aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate macht der pU Angaben für die Präparate Alprolix, AlphaNine, Octanine F, Haemonine und Immunine [11-15].

Eptacog alfa ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen [16]. Dementsprechend stellt der Einsatz zur Routineprophylaxe eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Gemäß G-BA kommt der Einsatz von Eptacog alfa als Routineprophylaxe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ausschließlich für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen ein hoher Bethesda-Titer (≥ 5 BE) vorliegt und aufgrund von allergischen Reaktionen kein Einsatz von Faktor IX-haltigen Präparaten möglich ist. Der pU liefert Angaben basierend auf den Fachinformationen aus den Ländern Argentinien, Australien und Kolumbien sowie einer vorübergehenden Empfehlung zur Anwendung aus Frankreich [17-20]. Für die vorliegende Dossierbewertung werden diese Angaben zusätzlich mit Angaben der in den Empfehlungen der World Federation of Hemophilia (WFH) zitierten Studie von Konkle et al. abgeglichen [21,22].

Der pU macht für Concizumab in der Erhaltungstherapie sowie für die Bedarfsbehandlung mit aPCC Angaben zu allen verfügbaren Behandlungsschemata nach Fachinformationen [1,6]. Im Folgenden werden nur die jeweilige untere und obere Grenze dargestellt und bewertet.

Für die Bedarfsbehandlung macht der pU Angaben zu den Jahrestherapiekosten ausschließlich für die aPCC und Eptacog alfa [6,16]. Für die aus rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten gibt er dagegen an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell sind [7-15].

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 [23] auf die getroffenen Annahmen in den einzelnen Kostenkomponenten geschlossen. Es zeigen sich für den Verbrauch teilweise 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 von Concizumab sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen größtenteils den Fachinformationen bzw. den zuvor beschriebenen Quellen [1,6-20,22]. Dabei ist auf Folgendes hinzuweisen:

Bedarfsbehandlung

Für die Behandlungsdauer der Bedarfsbehandlung mit aPCC und Eptacog alfa bildet der pU jeweils für den Behandlungsmodus eine Spanne, wobei er für die untere Grenze auf die Angaben nach Fachinformation zu leichten bis mittelschweren Blutungen (z. B. Gelenk- und Muskelblutungen) und für die obere Grenze zu schweren Blutungen zurückgreift [6,16]. Zur Anzahl der Behandlungstage gibt er an, dass diese patientenindividuell in Abhängigkeit von Blutungsrate und Blutungsschwere sein können. Dies ist nachvollziehbar. Für die Berechnung des Verbrauchs trifft der pU Annahmen bezüglich der jährlichen Blutungsrate, die in Abschnitt II 2.2 dargestellt sind.

Routineprophylaxe

Für den Behandlungsmodus der Routineprophylaxe von aPCC berücksichtigt der pU eine Spanne (3-mal wöchentlich bis 2-mal täglich) und legt dabei die Angaben zur Behandlung von Hämophilie A abhängig vom möglichen Vorliegen einer Immuntoleranzinduktion zugrunde. Der Fachinformation ist für eine Prophylaxe für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B unter Abschnitt 5.1 lediglich ein Behandlungsmodus alle 2 Tage aus der PROOF-Studie zu

entnehmen [6]. Unter der Verwendung dieser Angabe ergibt sich eine abweichende Angabe an Behandlungstagen pro Jahr.

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

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Concizumab entsprechen der Fachinformationen [1].

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) [24] bzw. 2017 (Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren) [24,25]. 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 [25]. 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.

Bedarfsbehandlung

Zur Berechnung des Verbrauchs der Bedarfsbehandlung von aPCC und Eptacog alfa legt der pU die Angaben zur Dosierung nach der jeweiligen Fachinformation zugrunde [6,16]. Zusätzlich zieht er Publikationen zu wirkstoffspezifischen Angaben zur Anzahl von Blutungsereignissen bzw. zur Erzielung einer Hämostase hinzu. Dabei operationalisiert er die Schwere der Blutung über die Anzahl der benötigten Infusionen pro Blutungsepisode.

Für aPCC greift der pU auf eine der Studie von Antunes et al. [26] zum Vergleich von Routineprophylaxe und Bedarfsbehandlung mit aPCC von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und B mit Inhibitoren zurück, in welcher die jährliche Blutungsrate für die 19 eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit Bedarfsbehandlung mit aPCC mit 28,7 beschrieben wird. Zudem benötigten in der Studie 88 % dieser Patientinnen und Patienten insgesamt 1 bis 3 Infusionen pro Behandlung pro Blutungsepisode, die restlichen Patientinnen und Patienten 4 oder mehr Infusionen. Anhand dieser Angaben geht er davon aus, dass 25,3 (= 88 % x 28,7) der jährlichen Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit aPCC als leichte und mittelschwere Blutungen kategorisiert werden können und 3,4 (= 12 % x 28,7) der jährlichen Blutungen als schwer [26]. Zudem geht er davon aus, dass für leichte und mittelschwere Blutungen 1 bis 3 Infusionen á 50 bis 75 Einheiten/kg in 12-stündigen Intervallen und für schwere Blutungen 4 bis 5 Infusionen á 50 bis 100 Einheiten/kg in 6 bis 12-stündigen Intervallen benötigt werden. Die Dosierung entspricht dabei der Fachinformation [6]. Der Publikation von Antunes et al. [26] ist jedoch lediglich eine Anzahl an benötigten Infusionen pro Blutungsepisode zu entnehmen sowie deren Häufigkeit innerhalb der Studie,

jedoch keine Einteilung nach Schwere der Blutung. Zudem bezieht sich die Studie nicht nur auf Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B. Deswegen ist unklar ob die Annahmen des pU übertragbar sind.

Für Eptacog alfa greift der pU zum einen auf eine der Studie von Shapiro et al. zur Behandlung mit Concizumab in der Routineprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und B mit Inhibitoren zurück [27]. Laut pU betrug die jährliche Blutungsrate für die Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und einer Bedarfsbehandlung unter Eptacog alfa im Median 24 Ereignisse pro Jahr. Zudem zieht der pU ein Review von Shima et al. zum aktuellen Stand der Behandlung mit Eptacog alfa von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A und B mit Inhibitoren hinzu, in welcher 81 % bis 96 % (Mittelwert: 88,5 %) Patientinnen und Patienten mit einer Heimselbstbehandlung erfolgreich behandelt werden [28]. Anhand dieser Angaben geht der pU davon aus, dass 21,2 (= 88,5 % x 24) jährliche Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa als leichte bis mittelschwere Blutungen kategorisiert werden können und 2,8 (= 11,5 % x 24) der jährlichen Blutungen als schwer. Zudem geht er für leichte bis mittelschwere Blutungen gemäß Fachinformation von 2 bis 3 Injektionen á 90 µg/kg bzw. einmalig á 270 µg/kg aus. Für schwere Blutungen trifft der pU aus Basis der Fachinformation [16] die Annahme einer 3-wöchigen Behandlung, bei welcher in den ersten 3 Tagen in einem 2-stündlichen Intervall, anschließend für 2 Tage in einem 3-stündlichen Intervall und dann jeweils für 4 Tage in weiteren Intervallverlängerungen (4-stündlich, 6-stündlich, 8-stündlich und 12-stündlich) á 90 µg/kg behandelt wird.

Insgesamt ist das Vorgehen anhand der Annahmen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass der Verbrauch einer Bedarfsbehandlung patientenindividuell unterschiedlich sein und von den Angaben des pU abweichen kann, da sich dieser nach dem Verlauf der Erkrankung sowie aktuellen Laborparametern richtet. Zudem ist fraglich, wieso der pU die Anzahl von Blutungsereignissen bei der Bedarfsbehandlung wirkstoffspezifisch ermittelt.

Routineprophylaxe

Für die Routineprophylaxe mit aPCC ergibt sich unter Berücksichtigung der Dosierung für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B unter Abschnitt 5.1 der Fachinformation [6] (siehe Abschnitt II 2.1) aus der PROOF Studie mit 70 bis 100 Einheiten pro Gabe alle 2 Tage ein Verbrauch, der von den Angaben des pU abweicht (50 Einheiten 3-mal wöchentlich bis 100 Einheiten 2-mal täglich). Der Gesamtverbrauch weicht dadurch ebenfalls von den Angaben des pU ab.

Für die Routineprophylaxe mit Eptacog alfa ist der Studie von Konkle et al. [22] sowie der vorübergehenden Empfehlung zur Anwendung aus Frankreich [19] eine maximale tägliche

Dosis von 270 µg/kg zu entnehmen. Dies würde durch die Berücksichtigung einer Spanne (90 bis 270 µg/kg) anstatt lediglich 90 µg/kg (Angabe pU) besser abgebildet.

Für rekombinante und humanplasmatische Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate gibt der pU an, dass bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoren zu beachten ist, dass diese die Wirkung des FIX beeinflussen können und berechnet eine höhere Dosierung für die Routineprophylaxe. Gemäß Hinweis des G-BA soll eine prophylaktische Behandlung mit Faktorpräparaten bei Patientinnen und Patienten nur bei einem Inhibitor Titer von < 5 BE durchgeführt. Der pU geht davon aus, dass eine Verdopplung der Dosis benötigt wird, um die gleiche Wirksamkeit zu erzielen, da ein Anstieg des Inhibitor-Titers um 1 BE zu einer Reduktion der Faktoraktivität um 50 % führt [29,30]. Um dies einzubeziehen multipliziert er die Dosierung pro Gabe an der unteren bzw. oberen Grenze mit dem Faktor $2^{0,5}$ bzw. $2^{4,9}$. Das Vorgehen des pU ist nur teilweise nachvollziehbar. Es ist unklar wieso er den Faktor von $2^{0,5}$ als untere Grenze für seine Berechnung heranzieht. Auf Grundlage eines niedrigeren Faktors von $2^{0,1}$ als untere Grenze ergibt sich eine breitere Spanne. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass sich basierend auf abweichenden Berechnungsgrundlagen (z. B. Sättigungsdosis und Korrekturdosis [21,31]) ein abweichender Verbrauch pro Gabe ergeben kann.

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.

Für alle Wirkstoffe der rekombinanten und humanplasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate verwendet der pU allerdings für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der Routineprophylaxe durchgehend die Kostenangaben von Albutrepenonacog alfa, was für diese Wirkstoffe – mit Ausnahme von Albutrepenonacog alfa – zu falschen Kostenangaben pro Einheit führt. Für Nonacog beta pegol sind deshalb die Kosten pro Packungen für 500 I.E., 1000 I.E. und 2000 I.E. unterschätzt und für 3000 I.E. überschätzt. Für alle anderen Wirkstoffe sind die Kosten sämtlicher Packungen überschätzt.

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 die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU korrekt an, dass der Fachinformation [6-16] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Er setzt allerdings Leistungen für eine Immuntoleranzinduktion nach Bonn-Protokoll gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) über die Ziffern 32218 sowie 13491 an und legt eine ambulante Betreuung (01500) zugrunde [32]. Diese Kosten sind nicht anzusetzen, da sich die Immuntoleranzinduktion nicht aus den Fachinformationen ergibt [6-16].

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 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 der Kosten des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen lassen sich in der Lauer-Taxe nicht nachvollziehen.

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

Die Arzneimittelkosten der Bedarfsbehandlung mit aPCC und Eptacog alfa sind anhand der Annahmen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der Verbrauch einer Bedarfsbehandlung patientenindividuell unterschiedlich sein und von den Angaben des pU abweichen kann, da sich dieser nach dem Verlauf der Erkrankung sowie aktuellen Laborparametern richtet.

Die Arzneimittelkosten der Routineprophylaxe mit aPCC weichen unter Verwendung des Behandlungsmodus und der Dosierung laut Abschnitt 5.1 der Fachinformation [6] für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B ab. Unter Berücksichtigung dieser Informationen als auch einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen ergeben sich sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche an der unteren Grenze höhere und an der oberen Grenze niedrigeren Kosten.

Die Arzneimittelkosten der Routineprophylaxe mit Eptacog alfa sind unter Berücksichtigung der Annahmen des pU plausibel. Bei Verwendung einer Spanne zur Dosierung als auch einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen können sie für Erwachsene an der oberen Grenze höher und für Kinder und Jugendliche an der unteren Grenze niedriger und an der oberen Grenze höher liegen.

Die Arzneimittelkosten der Routineprophylaxe der Wirkstoffe der rekombinanten und humanplasmatischen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate sind, bis auf Albutrepenonacog alfa, aufgrund der Verwendung falscher Kostenangaben (siehe Abschnitt II 2.3) insgesamt für alle

Wirkstoffe überschätzt. Die Arzneimittelkosten für Albutrepenonacog alfa sind unter den Annahmen des pU zum Verbrauch plausibel. Unter Berücksichtigung einer Berechnung des Verbrauchs mit einem Faktor von 2^{0,1} als untere Grenze und einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen sind die Arzneimittelkosten für alle Wirkstoffe für Erwachsene und Kinder und Jugendliche an der unteren Grenze überschätzt. Für die obere Grenze der Kinder und Jugendlichen sind die Arzneimittelkosten für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol – weiterhin überschätzt. Für Albutrepenonacog alfa und Nonacog beta pegol würden die Kosten für die obere Grenze der Kinder und Jugendlichen höher liegen.

Überdies ist darauf hinzuweisen, dass der Verbrauch pro Jahr patientenindividuell unterschiedlich ist und abhängig von der Berechnungsgrundlage abweichen kann.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Routineprophylaxe sämtlicher Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht anzusetzen.

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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX Inhibitoren					Die Angaben des pU sind auf Grundlage der getroffenen Annahmen in der Größenordnung 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.
	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						
Humanplasmaprotein mit einer Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität						
Humanplasmaprotein mit einer Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität ^c	Patientinnen ^b und Patienten mit einer Routineprophylaxe von Blutungen ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX Inhibitoren					
	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	969.526,03– 8 396 164,79	37 639,88	0	1 007 165,91– 8 433 804,67	Die Arzneimittelkosten weichen unter Verwendung des Behandlungsmodus und der Dosierung laut Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B ab. Unter Berücksichtigung dieser Informationen als auch einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen ergeben sich sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche an der unteren Grenze höhere und an der oberen Grenze niedrigere Kosten. Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
Erwachsene	1 246.076,74– 11 615 129,94	37 639,88	0	1 283 716,62– 11 652 769,82		

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
siehe oben	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	241 097,66–866 446,73 ^d	patientenindividuell	0	241 097,66–866 446,73	Die Arzneimittelkosten sind anhand der Annahmen des pU nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der Verbrauch einer Bedarfsbehandlung patientenindividuell unterschiedlich sein und von den Angaben des pU abweichen kann, da sich dieser nach dem Verlauf der Erkrankung sowie aktuellen Laborparametern richtet.
	Erwachsene	309 869,13–1 143 460,43 ^d	patientenindividuell	0	309 869,13–1 143 460,43	
Faktor-VIIa-Konzentrat						
Eptacog alfa ^{e, f}	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	2 087 942,35–2 757 235,55	37 639,88	0	2 125 582,23	Die Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung der Annahmen des pU plausibel. Bei Verwendung einer Spanne zur Dosierung als auch einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen können sie für Erwachsene an der oberen Grenze höher liegen und für Kinder und Jugendliche an der unteren Grenze niedriger und an der oberen Grenze höher. Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
	Erwachsene	1 246.076,74–11 615 129,94	37 639,88	0	2 794 875,43	

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
siehe oben	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	2 036 458,84– 2 155 131,99 ^d	patienten-individuell	0	2 036 458,84– 2 155 131,99	Siehe Kommentar zur Bedarfsbehandlung mit Humanplasmaprotein mit einer Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität ^c .
	Erwachsene	2 689 248,92– 2 849 395,20 ^d	patienten-individuell	0	2 689 248,92– 2 849 395,20	
Rekombinante Faktor-IX-Präparate^b						
Albutrepenonacog alfa	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	283 796,56– 7 957 609,60	37 639,88	0	1 285 745,77– 31 980 997,91	Die Arzneimittelkosten sind unter den Annahmen des pU zum Verbrauch plausibel. Unter Berücksichtigung einer Berechnung des Verbrauchs mit einem Faktor von 2 ^{0,1} als untere Grenze und einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen sind die Arzneimittelkosten für Erwachsene und Kinder und Jugendliche an der unteren Grenze überschätzt und für die obere Grenze für Kinder und Jugendliche unterschätzt. Überdies ist darauf hinzuweisen, dass der Verbrauch pro Jahr patientenindividuell unterschiedlich ist und abhängig von der Berechnungsgrundlage abweichen kann. Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
	Erwachsene	367 960,43– 11 030 395,64	37 639,88	0	405 600,31– 11 068 035,52	

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
siehe oben	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell	–	–	–	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
	Erwachsene	patientenindividuell	–	–	–	
Nonacog alfa	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	604 559,08– 17 258 128,72	37 639,88	0	642 198,96– 17 295 768,60	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der Verwendung falscher Kostenangaben (siehe Abschnitt II 2.3) überschätzt. Unter Berücksichtigung einer Berechnung des Verbrauchs mit einem Faktor von 2 ^{0,1} als untere Grenze und einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen sind die Arzneimittelkosten für Erwachsene und Kinder und Jugendliche weiterhin überschätzt. Überdies ist darauf hinzuweisen, dass der Verbrauch pro Jahr patientenindividuell unterschiedlich ist und abhängig von der Berechnungsgrundlage abweichen kann. Die Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
	Erwachsene	829 833,59– 23 980 233,99	37 639,88	0	867 473,47– 24 017 873,87	
	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell	–	–	–	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
	Erwachsene	patientenindividuell	–	–	–	

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
Nonacog gamma	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	604 559,08– 25 841 421,46	37 639,88	0	642 198,96– 25 879 061,34	Siehe Kommentar zur Routineprophylaxe mit Nonacog alfa.
	Erwachsene	829 833,59– 35 970 930,72	37 639,88	0	867 473,47– 36 008 570,60	
	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell		–	–	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Erwachsene	patientenindividuell		–	–		
Nonacog beta pegol	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	345 462,33– 7 396 340,88	37 639,88	0	383 102,21– 7 433 980,76	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der Verwendung falscher Kostenangaben (siehe Abschnitt II 2.3) überschätzt. Unter Berücksichtigung einer Berechnung des Verbrauchs mit einem Faktor von 2 ^{0,1} als untere Grenze und einer Gewichtsspanne von Kindern und Jugendlichen sind die Arzneimittelkosten für Erwachsene und Kinder und Jugendliche an der unteren Grenze überschätzt und für die obere Grenze für Kinder und Jugendliche unterschätzt. Überdies ist darauf hinzuweisen, dass der Verbrauch pro Jahr patientenindividuell unterschiedlich ist und abhängig von der Berechnungsgrundlage abweichen kann.
	Erwachsene	474 190,62– 10 277 243,14	37 639,88	0	511 830,50– 10 314 883,02	

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
siehe oben	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell		–	–	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
	Erwachsene	patientenindividuell		–	–	
Eftrenonacog alfa	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	433 533,23– 12 959 670,23	37 639,88	0	471 173,11– 12 997 310,11	Siehe Kommentar zur Routineprophylaxe mit Nonacog alfa.
	Erwachsene	624 424,21– 17 984 700,05	37 639,88	0	662 064,09– 18 022 339,93	
	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell		–	–	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
	Erwachsene	patientenindividuell		–	–	
	Humanplasmatische Faktor-IX-Präparate					
AlphaNine	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	308 248,14– 15 206 908,20	37 639,88	0	345 888,02– 15 244 548,08	Siehe Kommentar zur Routineprophylaxe mit Nonacog alfa.
	Erwachsene	386 121,87– 21 064 705,12	37 639,88	0	423 761,75– 21 102 345,00	
	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
	Erwachsene	patientenindividuell				

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
OCTANINE F	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	308 248,14– 15 206 908,20	37 639,88	0	345 888,02– 15 244 548,08	Siehe Kommentar zur Routineprophylaxe mit Nonacog alfa.
	Erwachsene	386.121,87– 21.064.705,1 2	37 639,88	0	423 761,75– 21 102 345,00	
	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell		–	–	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Erwachsene	patientenindividuell		–	–		
Haemonine	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	308 248,14– 15 206 908,20	37 639,88	0	345 888,02– 15 244 548,08	Siehe Kommentar zur Routineprophylaxe mit Nonacog alfa.
	Erwachsene	386 121,87– 15 798 528,84	37 639,88	0	423 761,75– 15 836 168,72	
	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell		–	–	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Erwachsene	patientenindividuell		–	–		
IMMUNINE	Routineprophylaxe					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	231 997,81– 12 740 923,09	37 639,88	0	269 637,69– 12 778 562,97	Siehe Kommentar zur Routineprophylaxe mit Nonacog alfa.
	Erwachsene	386 121,87– 17 571 226,20	37 639,88	0	423 761,75– 17 608 866,08	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige 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
siehe oben	Bedarfsbehandlung					
	Alter 12 bis < 18 Jahre	patientenindividuell				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
	Erwachsene	patientenindividuell				
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der pU veranschlagt bei der Herleitung der Kosten das Gewicht männlicher Personen, da Hämophilie B nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass das Arzneimittel FEIBA weiterhin sowohl zur Bedarfsbehandlung als auch zur Routineprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zugelassen ist.</p> <p>d. Dargestellt ist die Summe der jeweiligen oberen und unteren Grenzen über alle Blutungsereignisse.</p> <p>e. Der Einsatz von Eptacog alfa als Routineprophylaxe im Rahmen der patientenindividuellen Therapie kommt ausschließlich für Patientinnen und Patienten infrage, bei denen ein hoher Bethesda-Titer (≥ 5 BE) vorliegt und aufgrund von allergischen Reaktionen kein Einsatz von Faktor-IX-haltigen Präparaten möglich ist.</p> <p>f. Aufgrund der möglichen allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen kommen für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine Routineprophylaxe mit Präparaten, welche Faktor IX enthalten nicht in Betracht. Für diese Patientengruppe steht keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist daher in der Gesamtschau festzustellen, dass für diese Patientenpopulation die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Eptacog alfa zur Routineprophylaxe den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.</p> <p>g. Die nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität unter 5 BE eine Gabe von Faktor-IX-Konzentrat. Bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoraktivität über 5 BE oder bei Versagen der Faktor-IX-Präparate kommt rekombinanter aktivierter Faktor VII und aktivierter Prothrombinkomplex infrage.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BE: Bethesda Einheit; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch</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 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 B (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 B 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. Takeda. FEIBA 500 E./1000 E./ 2500 E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 09/2024 [online]. 09.2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024246/feiba-500-e-1-000-e-2-500-e-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
7. Cslbehring. Fachinformation Idelvion, Stand 09/2023 [online]. 09.2023 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021086/idelvion>.
8. Pfizer. Fachinformation BeneFIX, Stand 09/2020 [online]. 09.2020 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004652/BeneFIX%C2%AE%20250%2F500%2F1000%2F200%2F3000%20IE>.
9. Takeda. Fachinformation Rixubis, Stand 07/2022 [online]. 07.2022 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020564/RIXUBIS>.
10. Novo Nordisk Pharma. Fachinformation Refixia, Stand 11/2023 [online]. 11.2023 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021778/refixia-r>.
11. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation Alprolix, Stand 01/2024 [online]. 01.2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021558/alprolix>.

12. Grifols Deutschland. Fachinformation AlphaNine, Stand 06/2021 [online]. 06.2021 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008364/alphanine-r-500-1000>.
13. Octapharma. Fachinformation OCTANINE_F 500/1000, Stand 01/2024 [online]. 01.2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/006503/octanine-r-f-500-1000>.
14. Biotest Pharma. Fachinformation Haemonine, Stand 05/2024 [online]. 05.2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011602/haemonine-r-500-1000>.
15. Takeda. Fachinformation IMMUNINE 600 I.E., Stand 10/2024 [online]. 10.2024 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014314/immunine-600-i-e>.
16. Novo Nordisk Pharma. NovoSeven 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 01/2023 [online]. 01.2023 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011256>.
17. Novo Nordisk. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION NovoSeven RT (eptacog alfa (activated) (bhk)) powder and solvent for solution for injection. 2023.
18. Novo Nordisk. NovoSeven - Professional Leaflet Argentina. 2022.
19. Novo Nordisk. TEMPORARY RECOMMENDATION FOR USE PATIENTS treated with NovoSeven (Eptacog alfa activated) for the “prophylactic treatment in haemophiliac A or B with inhibitors”, excluding surgical interventions and/or invasive procedures and when there is no alternative therapy. 2019.
20. Novo Nordisk. Professional leaflet Colombia. 2024.
21. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
22. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007; 5(9): 1904-1913. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x>.
23. Novo Nordisk. Berechnung der Jahrestherapiekosten - HBwl. 2025.
24. 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>.
25. 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/>.

26. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(1): 65-72. <https://doi.org/10.1111/hae.12246>.
27. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019; 134(22): 1973-1982. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001542>.
28. Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven(R), in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. *Ann Hematol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05287-2>.
29. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia* 2018; 24(2): 186-197. <https://doi.org/10.1111/hae.13424>.
30. Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol* 2013; 992: 321-333. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_24.
31. Négrier C, Goudemand J, Lienhart A et al. Notfallleitlinie Hämophilie, übersetzt von Ulrich Langenbeck (2012) [online]. 2009 [Zugriff: 08.07.2025]. URL: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/de/Emergency_Haemophilie-dePro646.pdf.
32. 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.