

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Concizumab (Hämophilie B, ≥ 12 Jahre, mit
Faktor-IX-Inhibitoren)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Concizumab (Alhemo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	21
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	24
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Concizumab am 1. Mai 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. April 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Concizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Concizumab (Alhemo) gemäß Fachinformation

Concizumab (Alhemo) wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit:

- Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.
- Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Concizumab wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion),
 - einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa und
 - einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im Anwendungsgebiet der Hämophilie B sind folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Rekombinante Faktor-IX-Präparate: Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa, Nonacog alfa, Nonacog beta pegol und Nonacog gamma
- humane Plasma Faktor-IX-Präparate;

- Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion;
- rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIIIa-Präparat: Eptacog alfa;
- Gentherapie: Etranacogen dezaparvovec,
- monoklonale Antikörper: Marstacimab.

Zur dauerhaften Routineprophylaxe sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparate und Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion zugelassen.

Für Patientinnen und Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern sind die Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion zur Behandlung und Prophylaxe und Eptacog alfa zur Behandlung und zur Prophylaxe im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen zugelassen.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor:
- Albutrepenonacog alfa vom 1. Dezember 2016 (aufgehoben) und vom 7. April 2022,
 - Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016 (aufgehoben) und vom 1. Februar 2024,
 - Nonacog beta pegol vom 19. April 2018 und vom 15. Februar 2024,
 - Etranacogen Dezaparvovec vom 19. Oktober 2023,
 - Marstacimab vom 17. Juli 2025.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. Es sind Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren vom vorläufigen Anwendungsgebiet umfasst. Die Zulassung der jeweiligen Arzneimittel ist zu beachten.

Aus der aggregierten Evidenz ergibt sich ein im Evidenzniveau insgesamt eingeschränkter Evidenzkörper für Hämophilie B-Patientinnen und Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren. Im Versorgungsalltag sind patientenindividuelle Faktoren wie z.B. der Hemmkörper-Titer, Blutungsereignisse, das Blutungsrisiko, die Verträglichkeit oder ein Ansprechen auf vorangegangene Behandlungen inklusive einer Immuntoleranzinduktion mit Faktor-IX-Präparaten entscheidend für die ärztliche Therapieentscheidung. In der Regel durchlaufen Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren zunächst eine Immuntoleranzinduktion mit Faktor-IX-Präparaten mit dem Ziel der Hemmkörperelimination; diese Immuntoleranztherapie ist aufgrund der auftretenden Anaphylaxie bei Faktor-IX-Gabe häufig nur in Verbindung mit einer Immunsuppression möglich.

In den “WFH guidelines for the management of hemophilia” (Srivastava A et al., 2020) und in den “International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B” (Hart D.P. et al., 2011) werden für die Behandlung von akuten Blutungen bei Hämophilie B-Patientinnen und Patienten mit low-Responder Faktor-IX-Inhibitoren Faktor-IX-Präparate empfohlen. Bei Patientinnen und Patienten mit high-Responder Faktor-IX-Inhibitoren wird entweder eine Behandlung mit rekombinantem, aktiviertem Faktor-VII oder alternativ aktiviertem Prothrombinkomplex empfohlen. Zur Prophylaxe werden rekombinanter, aktivierter Faktor-VII oder, sofern keine allergischen Reaktionen gegenüber Faktor-IX-Präparaten aufgetreten sind, aktivierter Prothrombinkomplex empfohlen.

Die nach § 35a Absatz 7 SGB V beteiligten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften empfehlen für Hämophilie B-Patientinnen und Patienten mit Inhibitor-Aktivität unter 5 Bethesda-Titer (B.E.) eine Gabe von Faktor-IX-Konzentrat. Bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitor-Aktivität über 5 B.E. oder bei Versagen der Faktor-IX-Präparate kommt hingegen entweder rekombinanter, aktivierter Faktor-VII oder aktivierter Prothrombinkomplex in Frage.

Bei Patientinnen und Patienten mit hohen Faktor-IX-Inhibitortitern und allergischen Reaktionen gegenüber Faktor-IX-Präparaten in der Krankheitsgeschichte kommen die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparate sowie die mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion (aktivierter Prothrombinkomplex), welche ebenfalls Faktor-IX enthält, nicht infrage. Für diese Patientinnen und Patienten stellt eine Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa (aktivierter Faktor-VII) eine zweckmäßige Therapieoption dar.

Eine Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion (aktivierter Prothrombinkomplex) kann bei Patientinnen und Patienten mit hohen Faktor-IX-Inhibitortitern eingesetzt werden, sofern keine allergischen Reaktionen gegenüber Faktor-IX-Präparaten aufgetreten sind.

Für Patientinnen und Patienten mit niedrigen Faktor-IX-Hemmkörpertitern und ohne allergische Reaktionen in der Krankheitsgeschichte stellt eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten eine zweckmäßige Therapieoption dar.

Zusammenfassend wird vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe eine individualisierte Therapie in Form einer Bedarfsbehandlung unter Auswahl von einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) oder Eptacog alfa oder einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten als zweckmäßig angesehen.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere der Hemmkörper-Titer, die Blutungsereignissen, das Blutungsrisiko und die Verträglichkeit zu berücksichtigen.

Unabhängig von einer Entscheidung über die patientenindividuell geeignete Therapie soll für alle Patientinnen und Patienten regelhaft eine Bedarfsbehandlung von Blutungsereignissen („Rescue-Therapie“) möglich sein.

Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe 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), einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa oder einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht der aktuellen Versorgungssituation. Insbesondere die durch Faktor-IX-Präparate auftretenden anaphylaktischen Reaktionen, die hohen Hemmkörper-Titer sowie die kurzen Halbwertszeiten der zur Verfügung stehenden Präparate, machen eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten für einen großen Anteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten nicht umsetzbar. Daher wird die Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) vorliegend nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Bei Patientinnen und Patienten mit niedrigen Hemmkörper-Titern und ohne allergische Reaktionen in der Krankheitsgeschichte stellt eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird eine individualisierte Therapie in Form einer Bedarfsbehandlung unter Auswahl von einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) oder Eptacog alfa oder einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Concizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) die patientenindividuell adäquate Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) nicht die patientenindividuell adäquate Therapie darstellt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Concizumab die Studie Explorer7 vor.

Bei der Studie Explorer7 handelt es sich um die zulassungsbegründende, offene, multizentrische, teilweise randomisierte Phase-III-Studie bestehend aus einer Haupt- sowie einer Extensionsphase mit zwei randomisierten und zwei nicht randomisierten Armen. Es wurden 52 männliche Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A oder B jeglicher Krankheitsschwere und Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 den einzelnen Armen zugewiesen sowie nach Hämophilie-Typ (A vs. B) und Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen (< 9 vs. ≥ 9 Blutungsepisoden) stratifiziert. Es wurden insgesamt 25 Patienten mit Hämophilie B eingeschlossen, die im randomisierten Teil entweder einer Routineprophylaxe mit Concizumab ($n = 15$) oder der Fortführung ihrer Bedarfsbehandlung mit rekombinantem Faktor-VIIa (Eptacog alfa) oder aktiviertem aPCC ($n = 10$) zugeteilt wurden. Die Hauptphase der Studie betrug für die Concizumab-Arme 32 Wochen und für den Kontrollarm mindestens 24 Wochen mit einer anschließenden Extensionsphase von 128 bzw. 136 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter traumatischer und spontaner Blutungsepisoden. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfasst.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie lediglich für Patientinnen und Patienten, die für eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten infrage kommen umgesetzt ist, werden die Ergebnisse der Studie nur für diese Patientengruppe herangezogen.

Vor diesem Hintergrund wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten infrage bzw. nicht infrage kommt, vorgenommen.

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) die patientenindividuell adäquate Therapie darstellt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie Explorer7 sind zwei Patienten im Concizumab-Arm und kein Patient im Kontrollarm verstorben. Es liegt kein statistischer signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Morbidität

Annualisierte Blutungsraten (ABR) und vollständige Blutungsfreiheit

Die Anzahl behandelter traumatischer und spontaner Blutungsepisoden ist der primäre Endpunkt der Studie Explorer7. Dabei wurden Blutungsereignisse, die innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung einer Behandlung mit einem Faktorpräparat an derselben anatomischen Stelle auftraten, in einer Blutungsepisode zusammengefasst. Die Blutungsepisoden inklusive der durchgeführten Behandlungen wurden von den Patienten in einem elektronischen Tagebuch dokumentiert.

Es werden die annualisierten Blutungsraten für alle behandelten und unbehandelten Blutungen sowie differenziert nach behandelten Gelenk- und Zielgelenkblutungen vorgelegt. Darüber hinaus werden Ergebnisse zur vollständigen Blutungsfreiheit sowie zu schweren Blutungen vorgelegt. Insbesondere die behandlungsbedürftigen Blutungen werden dabei als patientenrelevant angesehen. Der Endpunkt „alle behandelten und unbehandelten Blutungen“ wird ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich in den Endpunkten vollständige Blutungsfreiheit, behandelte Blutungen und behandelte Gelenkblutungen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.

Symptomatik/Gesundheitszustand

Für die Endpunkte zur Erfassung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustandes wurden folgende patientenberichtete Endpunkte (PROs) erhoben: Patient Global Impression of Change (PGI-C), Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Short Form v2.0.

Aufgrund geringer Rücklaufquoten des PGI-S und des PROMIS bereits zur Baseline und der vorgenommenen, nicht sachgerechten Non-Responder-Imputationen beim PGI-C können die Ergebnisse für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Lebensqualität

Für die Endpunkte zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden folgende patientenberichtete Endpunkte (PROs) erhoben: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL), Hemophilia Treatment Experience Measure (Hemo-TEM) und Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2).

Aufgrund geringer Rücklaufquoten aller PROs bereits zur Baseline können die Ergebnisse für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Nebenwirkungen

Für die patientenrelevanten Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE ergeben sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus traten keine thromboembolischen Ereignisse in der Studie auf.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Concizumab für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) infrage kommt, liegen Ergebnisse der Studie Explorer7 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten vollständige Blutungsfreiheit, behandelte Blutungen, sowie behandelte Gelenkblutungen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Für den Endpunkt Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau lässt sich für Concizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten infrage kommt, auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten zur Morbidität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, multizentrischen, teilweise randomisierten Phase-III-Studie Explorer7.

Aufgrund der fehlenden zeitlichen Parallelität der beiden Studienarme wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch eingestuft.

Darüber hinaus liegen für die Ergebnisse zur Mortalität, zu den behandelten Blutungen, behandelten Gelenkblutungen sowie zur vollständigen Blutungsfreiheit hohe Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten im Interventionsarm bzw. große Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Aufgrund fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zur Bedarfsbehandlung von Durchbruchblutungen im Interventionsarm und Blutungen im Kontrollarm wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte behandelte Blutungen, behandelte Gelenkblutungen sowie vollständige Blutungsfreiheit zusätzlich als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt SUE ergibt sich aus dem hohen studienübergreifenden Verzerrungspotenzial und der unvollständigen Beobachtung sowie für die Ergebnisse zum

Endpunkt Abbruch wegen UE zusätzlich aus der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial.

Darüber hinaus liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob bei den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten gegebenenfalls geeignet gewesen wäre. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren, für die eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten infrage kommt, wird jedoch als gering eingeschätzt. Eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten kommt nur für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren in Betracht, die niedrige Faktor-IX-Hemmkörpertiter aufweisen und bei denen keine allergischen Reaktionen in der Krankheitsgeschichte auftraten. Aufgrund der fehlenden Angaben dazu in den Patientencharakteristika zu Studienbeginn verbleiben jedoch Unsicherheiten, ob die Fortführung dieser Bedarfsbehandlung für alle Patienten eine patientenindividuell adäquate Therapieoption darstellt.

Diese Unsicherheiten führen zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse. Für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird daher ein Anhaltspunkt abgeleitet.

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) nicht die patientenindividuell adäquate Therapie darstellt

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf den vorgelegten Daten nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten infrage kommt. Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten nicht infrage kommt, liegen keine Daten vor.

Insgesamt wird somit festgestellt, dass für Concizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten nicht infrage kommt, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Alhemo mit dem Wirkstoff Concizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion), einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa und einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die zulassungsbegründende, multizentrische, teilweise randomisierte, offene Studie Explorer7 mit einem Vergleich einer

Routineprophylaxe mit Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vor, in der männliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A oder B jeglicher Krankheitsschwere und Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren eingeschlossen wurden.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie lediglich für Patientinnen und Patienten, die für eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten infrage kommen umgesetzt ist, werden die Ergebnisse der Studie nur für diese Patientengruppe herangezogen.

Vor diesem Hintergrund wird vom G-BA eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten infrage bzw. nicht infrage kommt, vorgenommen.

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) infrage kommt

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in den Endpunkten vollständige Blutungsfreiheit, behandelte Blutungen, sowie behandelte Gelenkblutungen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Für den Endpunkt Symptomatik liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau lässt sich für Concizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten infrage kommt, auf Basis der positiven Effekte in den Endpunkten zur Morbidität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich eingestuft wird.

Unsicherheiten ergeben sich aufgrund fehlender zeitlicher Parallelität der beiden Studienarme sowie hoher Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten für die Ergebnisse zur Mortalität, zu den behandelten Blutungen, behandelten Gelenkblutungen sowie zur vollständigen Blutungsfreiheit im Interventionsarm. Darüber hinaus fehlte eine Verblindung bei subjektiver Entscheidung zur Bedarfsbehandlung von Durchbruchblutungen im Interventionsarm und Blutungen im Kontrollarm.

Es liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob bei den Studienteilnehmern eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten gegebenenfalls geeignet gewesen wäre. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren, für die eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten infrage kommt, wird jedoch als gering eingeschätzt. Aufgrund der fehlenden Angaben in den Patientencharakteristika zu Studienbeginn zum Vorliegen von allergischen Reaktionen und der Höhe der Hemmkörpertiter verbleiben jedoch Unsicherheiten, ob die Fortführung dieser Bedarfsbehandlung für alle Patienten eine patientenindividuell adäquate Therapieoption darstellt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten festgestellt.

- b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) nicht infrage kommt

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe, für die eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion oder Eptacog alfa) nicht infrage kommt, liegen keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vor.

Somit ist ein Zusatznutzen von Concizumab nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem vorliegenden Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde, welche grundsätzlich als plausibel eingeschätzt werden. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragung der Prävalenzrate der männlichen Kinder und Jugendlichen mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren auf die Anzahl der Jugendlichen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alhemo (Wirkstoff: Concizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Oktober 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/alhemo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Concizumab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie und/oder anderen Blutgerinnungsstörungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal, Patientinnen und Patienten und Pflegende enthält (inkl. Patientenausweis), zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Umgang mit thromboembolischen Ereignissen und zur Anwendung von Bypassing-Präparaten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel

der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Laut den vorliegenden Fachinformationen variieren sowohl die Dosierung als auch die Dauer der Bedarfsbehandlung in Abhängigkeit von der Schwere, der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung. Somit werden die Kosten der Bedarfsbehandlung für Hämophilie B-Patienten als „patientenindividuell unterschiedlich“ dargestellt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Concizumab	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
humanes Plasmaprotein mit Faktor-VIII-Inhibitor–Bypassing-Aktivität				
Humanplasmaprotein mit Faktor-VIII-Inhibitor–Bypassing-Aktivität ²	Bedarfsbehandlung			
	patientenindividuell unterschiedlich			
rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat				
Eptacog alfa	Bedarfsbehandlung			
	patientenindividuell unterschiedlich			
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate				
Albutrepenonacog alfa	Routineprophylaxe			
	kontinuierlich, 1 x alle 7 oder 1 x alle 10 bis 14 Tage	52,1 oder 26,1 – 36,5	1	52,1 oder 26,1 – 36,5
Eftrenonacog alfa	Routineprophylaxe			
	kontinuierlich, 1 x alle 7 oder 1 x alle 10 Tage	52,1 - 36,5	1	52,1 - 36,5
Nonacog alfa	Routineprophylaxe			

² Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu FEIBA. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
Nonacog beta pegol	<i>Routineprophylaxe</i>			
	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Nonacog gamma	<i>Routineprophylaxe</i>			
	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 - 121,7	1	91,3 - 121,7
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Human-plasmatische Präparate ³	<i>Routineprophylaxe</i>			
	kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Concizumab sowie der Faktor-IX-Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B benötigt wird.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁵ zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht eines männlichen Erwachsenen ab 18 Jahren von 85,8 kg angenommen. Für das zugrundeliegende Gewicht in den jeweiligen männlichen Altersgruppen wurden die Spannen von 12 bis unter 18 Jahren (47,6 kg – 74,6 kg) bestimmt.

Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen:

³ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Die Darstellung der Kosten erfolgt durch die Angabe der preisgünstigsten sowie preisintensivsten, möglichen Dosierung. Die Dosierungsspanne kann dabei sowohl von der Häufigkeit der Applikation als auch vom Körpergewicht abhängig sein

Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Da Faktor IX-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 8 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen beziehungsweise Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-IX/ Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen 12-Jährigen mit einem Bedarf an 1 666 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor- IX.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab	0,15 mg/ kg – 0,25 mg/ kg	Erwachsene			
		12,9 mg – 21,4 mg	13 mg – 21 mg	365,0	15,8 x 300 mg – 25,6 x 300 mg
		12 bis < 18 Jahre			
		7 mg – 18,7 mg	1/21 x 150 mg – 1/15 x 300 mg	365,0	17,4 x 150 mg – 24,3 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
humanes Plasmaprotein mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität					
Humanplasmaprotein in mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität ²	Bedarfsbehandlung				
	patientenindividuell unterschiedlich				
rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat					
Eptacog alfa	Bedarfsbehandlung				
	patientenindividuell unterschiedlich				
rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate					
Albutrepenonacog alfa	Routineprophylaxe				
	35 – 50 I.E./kg	Erwachsene			
		3 003 I.E. - 4 290 I.E.	1 x 2 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E. + 1 x 250 I.E. –	52,1	52,1 x 2 000 I.E. +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
			2 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E.		52,1 x 1 000 I.E. + 52,1 x 250 I.E. – 104,2 x 2 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		1 666 I.E. – 3 730 I.E.	1 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E. – 1 x 3 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E. – 52,1 x 3 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.	
		75 I.E./kg				
	75 I.E./kg	Erwachsene				
		6 435 I.E.	1 x 3 500 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E.	26,1 – 36,5	26,1 x 3 500 I.E. + 26,1 x 2 000 I.E. + 26,1 x 1 000 I.E. – 36,5 x 3 500 I.E. + 36,5 x 2 000 I.E. + 36,5 x 1 000 I.E.	
		12 bis < 18 Jahre				
		3 570 I.E. - 5 595 I.E.	1 x 3 500 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 250 I.E.	26,1 - 36,5	26,1 x 3 500 I.E. + 26,1 x 250 I.E. – 36,5 x 3 500 I.E. + 36,5 x 2 000 I.E. + 36,5 x 250 I.E.	
		Eftrenonacog alfa				
		Routineprophylaxe				
	50 – 100 I.E./kg	Erwachsene				
		4 290 – 8 580 I.E.	2 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1 – 36,5	104,2 x 2 000 I.E. +	

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			- 2 x 3 000 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.		52,1 x 500 I.E. - 73 x 3 000 I.E. + 36,5 x 2 000 I.E. + 36,5 x 500 I.E. + 36,5 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2 380 – 7 460 I.E.	1 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E. - 2 x 3 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1 - 36,5	52,1 x 2 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. - 73 x 3 000 I.E. + 36,5 x 1 000 I.E. + 36,5 x 500 I.E.
Nonacog alfa	<i>Routineprophylaxe</i>				
	40 I.E./kg	Erwachsene			
		3 432 I.E.	1 x 3 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. - 121,7 x 3 000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		1 904 I.E. - 2 984 I.E.	1 x 2 000 I.E. - 1 x 3 000 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 I.E. - 121,7 x 3 000 I.E.
Nonacog beta pegol	<i>Routineprophylaxe</i>				
	40 I.E./kg	Erwachsene			
		3 432 I.E.	1 x 3 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 3 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		1 904 I.E. - 2 984 I.E.	1 x 2 000 I.E. - 1 x 3 000 I.E.	52,1	52,1 x 2 000 I.E. - 52,1 x 3 000 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Nonacog gamma	Routineprophylaxe				
	40 – 60 I.E./kg	Erwachsene			
		3 432 I.E. - 5 136 I.E.	1 x 3 000 I.E. + 1 x 500 I.E. - 1 x 3 000 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 250 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. - 121,7 x 3 000 I.E. + 121,7 x 2 000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		1 904 I.E. – 4 476 I.E.	1 x 2 000 I.E. - 1 x 3 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 I.E. - 121,7 x 3 000 I.E. + 121,7 + 1 000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.
aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate					
Human- plasmatische Präparate ³	Routineprophylaxe				
	20 - 40 I.E./kg	Erwachsene			
		1 716 – 3 432 I.E.	2 x 1 000 I.E. - 3 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	182,6 x 1 000 I.E. - 365,1 x 1 000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		952 I.E. – 2 984 I.E.	1 x 1 000 I.E. - 3 x 1 000 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 I.E. - 365,1 x 1 000 I.E.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab 150 mg	1 ILO	17 869,40 €	1,77 €	1 017,23 €	16 850,40 €
Concizumab 300 mg	1 ILO	35 681,15 €	1,77 €	2 034,47 €	33 644,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>humanes Plasmaprotein mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität</i>					
FEIBA 500 E.	1 PLF	968,41 €	1,77 €	52,99 €	913,65 €
FEIBA 1 000 E.	1 PLF	1 913,31 €	1,77 €	105,98 €	1 805,56 €
<i>rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa-Präparat</i>					
Eptacog alfa 1 mg	1 PLI	1 036,68 €	1,77 €	56,77 €	978,14 €
Eptacog alfa 2 mg	1 PLI	2 045,74 €	1,77 €	113,54 €	1 930,43 €
Eptacog alfa 5 mg	1 PLI	5 027,87 €	1,77 €	283,85 €	4 742,25 €
Eptacog alfa 8 mg	1 PLI	8 010,00 €	1,77 €	454,16 €	7 554,07 €
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Albutrepenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	457,97 €	1,77 €	24,73 €	431,47 €
Albutrepenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	904,64 €	1,77 €	49,46 €	853,41 €
Albutrepenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 789,72 €	1,77 €	98,92 €	1 689,03 €
Albutrepenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	3 521,78 €	1,77 €	197,84 €	3 322,17 €
Albutrepenonacog alfa 3 500 I.E.	1 PLI	6 119,88 €	1,77 €	346,22 €	5 771,89 €
Eftrenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	300,14 €	1,77 €	15,99 €	282,38 €
Eftrenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	588,95 €	1,77 €	31,98 €	555,20 €
Eftrenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 166,58 €	1,77 €	63,96 €	1 100,85 €
Eftrenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	2 297,62 €	1,77 €	127,93 €	2 167,92 €
Eftrenonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	3 417,60 €	1,77 €	191,89 €	3 223,94 €
Nonacog alfa 500 I.E.	1 TRS	563,25 €	1,77 €	30,56 €	530,92 €
Nonacog alfa 2 000 I.E.	1 TRS	2 197,97 €	1,77 €	122,23 €	2 073,97 €
Nonacog alfa 3 000 I.E.	1 TRS	3 268,12 €	1,77 €	183,35 €	3 083,00 €
Nonacog beta pegol 500 I.E.	1 PLI	948,97 €	1,77 €	51,91 €	895,29 €
Nonacog beta pegol 3 000 I.E.	1 PLI	5 511,71 €	1,77 €	311,48 €	5 198,46 €
Nonacog gamma 250 I.E.	1 PLI	302,43 €	1,77 €	16,12 €	284,54 €
Nonacog gamma 500 I.E.	1 PLI	593,54 €	1,77 €	32,24 €	559,53 €
Nonacog gamma 1 000 I.E.	1 PLI	1 175,79 €	1,77 €	64,47 €	1 109,55 €
Nonacog gamma 2 000 I.E.	1 PLI	2 315,47 €	1,77 €	128,94 €	2 184,76 €
Nonacog gamma 3000 I.E.	1 PLI	3 444,37 €	1,77 €	193,42 €	3 249,18 €
<i>aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
ALPHANINE 500 I.E.	1 TRS	463,30 €	1,77 €	25,03 €	436,50 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
ALPHANINE 1000 I.E.	1 TRS	915,30 €	1,77 €	50,05 €	863,48 €
Abkürzungen: PLF = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben

in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Concizumab (Alhemo); Alhemo; Stand: August 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Alhemo handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im

Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt < 5 % (4,5 %).

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Angaben der Studien NN7415-3813 (explorer1), NN7415-3981, NN7415-3986 (explorer2), NN7415-4159 (explorer3), NN7415-4255 (explorer5), NN7415-4310 (explorer4), NN7415-4311 (explorer7) und NN7415-4307 (explorer8) zugrunde. Darüber hinaus werden im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer Angaben zur Berechnung der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer nachgereicht. Bei diesen Angaben verbleiben jedoch Unklarheiten, wie viele Prüfungsteilnehmende an deutschen Prüfstellen bereits an einer vorherigen Studie teilgenommen haben.

Unter Berücksichtigung der Angaben in der Stellungnahme inklusive der nachgereichten Angaben ergibt sich im Rahmen einer Neuberechnung durch das IQWiG (G25-27) für jedes Anwendungsgebiet eine Anzahl von 18 von 403 Prüfungsteilnehmenden an deutschen Prüfstellen und damit jeweils ein Anteil der Prüfungsteilnehmenden an deutschen Prüfstellen von 4,47 %.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Concizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Concizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2025 statt.

Mit Schreiben vom 9. September 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. September 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. September 2025 30. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken