

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Concizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A,
≥ 12 Jahre, ohne Faktor-VIII-Inhibitoren)

Vom 19. März 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	41

5.2	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	66
5.3	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	78
5.4	Stellungnahme GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	82
D.	Anlagen	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	97
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	105

A. Tragende Gründe und Beschluss

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

Der Wirkstoff Concizumab(Alhemo) wurde am 1. Mai 2025 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. August 2025 hat Concizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. September 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Concizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Concizumab wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2026 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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 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 ab einem Alter von 12 Jahren mit:

- schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper.
- mittelschwere/schwere Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.03.2026):

Concizumab wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Concizumab:

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

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 A sind neben Concizumab folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Rekombinante Faktor-VIII-Präparate: Damoctocog alfa pegol, Efanesoctocog alfa, Efmoroctocog alfa, Lonoctocog alfa, Moroctocog alfa, Octocog alfa, Rurioctocog alfa pegol, Simoctocog alfa, Turoctocog alfa und Turoctocog alfa pegol;
- humane Plasma Faktor-VIII-Präparate;
- monoklonale Antikörper: Emicizumab, Marstacimab;
- Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion;
- rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIIa-Präparat: Eptacog alfa;
- Gentherapie: Valoctocogen Roxaparvovec.

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

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der Hämophilie A liegen folgende Beschlüsse des G-BA zur Anlage XII AM-RL– Nutzenbewertung nach §35a SGB V vor:

- Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014,
- Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015,
- Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016,
- Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017,
- Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018,
- Damoctocog alfa pegol vom 20. Juni 2019,
- Emicizumab vom 20. September 2018, 5. September 2019 und 17. August 2023,
- Turoctocog alfa pegol vom 6. Februar 2020,
- Valoctocogen Roxaparvovec vom 16. März 2023,
- Marstacimab vom 17. Juli 2025,
- Concizumab vom 16. Oktober 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.

Der verfügbare Evidenzkörper umfasst einen Cochrane Review (2024), sowie zwei systematische Reviews. Darüber hinaus wurden drei Leitlinien identifiziert, die jedoch nicht vollständig den methodischen Anforderungen entsprechen, aber aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz ergänzend aufgenommen wurden.

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

Laut Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren hat sich der Stellenwert der humanen plasmatischen Faktorpräparate in den letzten Jahren deutlich verringert.

In der Gesamtschau der vorliegenden aggregierten Evidenz sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate jedoch als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z.B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z.B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante Faktor-VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.

Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassen und kommt daher für diese Patientenpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Neben den Faktor-VIII-Präparaten ist mit dem bifunktionalen Antikörper Emicizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ein weiteres Arzneimittel zugelassen. Die Zulassung umfasst neben der Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Faktor-VIII-Inhibitoren auch die Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer Hämophilie A und mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne vorhandene Faktor-VIII-Inhibitoren. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Emicizumab konnte auf der Basis der eingereichten Daten jeweils kein Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren abgeleitet werden, da keine vergleichenden Studien vorlagen.

Emicizumab stellt dennoch eine mittlerweile in der Versorgungspraxis etablierte Alternative zur Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten dar. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Therapieempfehlungen und der Aussagen der Fachgesellschaften wird Emicizumab daher in der vorliegenden Patientenpopulation als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen.

Das Genterapeutikum Valoctocogen Roxaparvovec ist eine weitere, für die Patientenpopulation mit Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren zugelassene Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert jedoch noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Valoctocogen Roxaparvovec daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation bestimmt.

Bei dem Antikörper Marstacimab handelt es sich um eine neue Therapieoption zur Behandlung der schweren Hämophilie A ohne Hemmkörper. Für Marstacimab wurde mit Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2025 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Marstacimab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend bestimmt der G-BA für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem

Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

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:

Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, teilweise randomisierte, offene Studie Explorer8 mit einem Vergleich einer Routineprophylaxe mit Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten vor, in der männliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit angeborener schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) oder mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren eingeschlossen wurden. Die vorgelegte Studie ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Studie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe für Concizumab kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Concizumab (Handelsname: Alhemo).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende Studie Explorer8 mit einem Vergleich einer Routineprophylaxe mit Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten vor, in der männliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit angeborener schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) oder mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren eingeschlossen wurden. Die vorgelegte Studie ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

In der Gesamtschau ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe der Zusatznutzen für Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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 A ohne Faktor-VIII-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. Januar 2026):

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 Pflegenden 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. Januar 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel

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

Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt. Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

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				
<i>plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe</i>				
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>				
Damoctocog alfa pegol	kontinuierlich, 1 x alle 5 Tage oder alle 7 Tage oder 2 x wöchentlich	73,0; 52,1 oder 104,3	1	73,0; 52,1 oder 104,3
Efanesoctocog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Efmoroctocog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 5 Tage	73,0 – 121,7	1	73,0 – 121,7
Lonooctocog alfa	kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich	104,3 – 156,4	1	104,3 – 156,4
Moroctocog alfa	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Octocog alfa ²	kontinuierlich, 2 bis 3 x wöchentlich oder alle 2 Tage	104,3 – 182,5	1	104,3 – 156,4
Rurioctocog alfa pegol	kontinuierlich, 2 x wöchentlich	104,3	1	104,3
Simoctocog alfa ³	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5
Turoctocog alfa	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage oder 2 bis 3 x wöchentlich	104,3 – 156,4	1	104,3 – 156,4
Turoctocog alfa pegol	kontinuierlich, alle 4 Tage	91,3	1	91,3
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>				
Human- plasmatische Präparate ⁴	kontinuierlich, alle 2 bis 3 Tage	121,7 – 182,5	1	121,7 – 182,5
<i>IgG-Antikörper</i>				
Emicizumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage, alle 14 Tage oder alle 28 Tage	52,1; 26,1 oder 13,0	1	52,1; 26,1 oder 13,0

Verbrauch:

Es wird der theoretische Jahresverbrauch von Concizumab sowie der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, der zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A 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.

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

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

⁴ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Octanate. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

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“⁵ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁶ 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:

Für die obere Grenze der Kostenspanne wird die höchste Dosierung mit der häufigsten Applikation und dem höchsten Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe berechnet. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die niedrigste Dosierung mit dem größten Intervall und dem geringsten Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen.

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

Da Faktor VIII-Präparate nach Rekonstitution nur maximal 24 Stunden aufbewahrt werden können, muss ein Verwurf berücksichtigt werden, folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Fertigspritzen wurde auf der Grundlage des gewichtsadjustierten Bedarfs an I.E. Faktor-VIII/Injektion packungsgrößenoptimiert gestückelt. So wurde zum Beispiel für einen Erwachsenen mit einem Bedarf an 1716 I.E./Injektion diese zusammengesetzt aus drei Durchstechflaschen mit jeweils 1000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E. Faktor-VIII.

Die Erhaltungsdosis von Concizumab wird nach einer 4-wöchigen Einleitungsphase durch Bestimmung des Plasmaspiegels von Concizumab festgelegt.

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 – 0,25 mg/kg	Erwachsene			
		12,9 mg	13 mg	365,0	15,8 x 300 mg
		–	–		–
21,4 mg	21 mg		25,6 x 300 mg		

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		12 bis < 18 Jahre			
		7,1 mg – 18,7 mg	7 mg – 19 mg	365,0	17,0 x 150 mg – 23,1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>					
Damoctocog alfa pegol	60 I.E./kg	Erwachsene			
		5148 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 2000 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1 – 73,0	52,1 x 3000 I.E. + 52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 250 I.E. – 73,0 x 3000 I.E. + 73,0 x 2000 I.E. + 73,0 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		4476 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	73,0	73,0 x 3000 I.E. + 73,0 x 1000 I.E. + 73,0 x 500 I.E.
		2856 I.E.	1 x 3000 I.E.	52,1	52,1 x 3000 I.E.
Efanesoctocog alfa	50 I.E./kg	Erwachsene			
		4290 I.E.	1 x 4000 I.E.+ 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 4000 I.E.+ 52,1 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3730 I.E.	1 x 3000 I.E.+ 1 x 500 I.E.+ 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 3000 I.E.+ 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.
		2380 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 2000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
Efmoctocog alfa	50 I.E./kg	Erwachsene			
		4290 I.E.	1 x 4000 I.E. + 1 x 500 I.E.	73,0 – 121,7	73,0 x 4000 I.E. + 73,0 x 500 I.E. – 121,7 x 4000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		12 bis < 18 Jahre			
		3730 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 750 I.E.	121,7	121,7 x 3000 I.E. + 121,7 x 750 I.E.
		2380 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	73,0	73,0 x 2000 I.E. + 73,0 x 500 I.E.
Lonoctocog alfa	20 – 50 I.E./kg	Erwachsene			
		4290 I.E.	2 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	156,4	312,8 x 2000 I.E. + 156,4 x 500 I.E.
		1716 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 1500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3730 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	104,3	104,3 x 1000 I.E.
Morococog alfa	20 – 40 I.E./kg	Erwachsene			
		3432 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E. + 182,5 x 500 I.E.
		1716 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2984 I.E.	1 x 3000 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E.
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.
Octocog alfa	20 – 40 I.E./kg	Erwachsene			
		3432 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E.
		1716 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 1000 I.E. + 104,3 x 500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2984 I.E.	1 x 3000 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	104,3	104,3 x 1000 I.E.
Ruriococog alfa pegol	40 – 50 I.E./kg	Erwachsene			
		4290 I.E.	2 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	104,3	208,6 x 2000 I.E. + 104,3 x 500 I.E.
		3432 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E. + 104,3 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3730 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	104,3	104,3 x 3000 I.E. + 104,3 x 500 I.E. + 104,3 x 250 I.E.
		1904 I.E.	1 x 2000 I.E.	104,3	104,3 x 2000 I.E.
Simiococog alfa	20 – 40 I.E./kg	Erwachsene			
		3432 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E. + 182,5 x 500 I.E.
		1716 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2984 I.E.	1 x 3000 I.E.	182,5	182,5 x 3000 I.E.
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.
Turococog alfa ⁷	20 – 50 I.E./kg	Erwachsene			
		4290 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 1500 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 1500 I.E.

⁷ Die Fachinformation zu Turococog alfa sieht verschiedene Therapieschemata vor. Bei der Verbrauchsbestimmung wurden die Dosierungsschemata mit der größten Verbrauchsspanne (ab 12 Jahren: 20 – 50 I.E. pro kg Körpergewicht dreimal pro Woche) verwendet. Der Verbrauch bei Anwendung der anderen Dosierungsschemas liegt innerhalb der errechneten Verbrauchsspanne.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		1716 I.E.	1 x 1500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 1500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3730 I.E.	1 x 3000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	156,4	156,4 x 3000 I.E. + 156,4 x 500 I.E. + 156,4 x 250 I.E.
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	156,4	156,4 x 1000 I.E.
Turoctocog alfa pegol	50 I.E./kg	Erwachsene			
		4290 I.E.	1 x 4000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 4000 I.E. + 91,3 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3730 I.E.	1 x 4000 I.E. +	91,3	91,3 x 4000 I.E.
		2380 I.E.	1 x 2000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3	91,3 x 2000 I.E. + 91,3 x 500 I.E.
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>					
Humane plasmatische Präparate	20 – 40 I.E./kg	Erwachsene			
		3432 I.E.	3 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E.	182,5	547,5 x 1000 I.E. + 182,5 x 500 I.E.
		1716 I.E.	1 x 1000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E. + 121,7 x 500 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2984 I.E.	3 x 1000 I.E.	182,5	547,5 x 1000 I.E.
		952 I.E.	1 x 1000 I.E.	121,7	121,7 x 1000 I.E.
<i>IgG-Antikörper</i>					
Emicizumab	1,5 – 6 mg/kg	Erwachsene			
		514,8 mg	3 x 150 mg + 1 x 60 mg + 1 x 12 mg	13,0	39,0 x 150 mg + 13,0 x 60 mg + 13,0 x 12 mg
		128,7 mg	1 x 105 mg + 1 x 30 mg	52,1	52,1 x 105 mg + 52,1 x 30 mg
		12 bis < 18 Jahre			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		447,6 mg	3 x 150 mg	13,0	39,0 x 150 mg
		71,4 mg	1 x 60 mg + 1 x 12 mg	52,1	52,1 x 60 mg + 52,1 x 12 mg

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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab 300 mg	1 ILO	35 681,15 €	1,77 €	2 034,47 €	33 644,91 €
Concizumab 150 mg	1 ILO	17 869,40 €	1,77 €	1 017,23 €	16 850,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>					
Damoctocog alfa pegol 3000 I.E. ⁸	1 PLI	2 316,68 €	1,77 €	0,00 €	2 314,91 €
Damoctocog alfa pegol 2000 I.E.8	1 PLI	1 568,68 €	1,77 €	0,00 €	1 566,91 €
Damoctocog alfa pegol 1000 I.E.8	1 PLI	795,10 €	1,77 €	0,00 €	793,33 €
Damoctocog alfa pegol 500 I.E.8	1 PLI	405,44 €	1,77 €	0,00 €	403,67 €
Damoctocog alfa pegol 250 I.E.8	1 PLI	209,50 €	1,77 €	0,00 €	207,73 €
Efanesoctocog alfa 4000 I.E.8	1 PLI	4 457,23 €	1,77 €	0,00 €	4 455,46 €
Efanesoctocog alfa 3000 I.E.8	1 PLI	3 388,39 €	1,77 €	0,00 €	3 386,62 €
Efanesoctocog alfa 2000 I.E.8	1 PLI	2 269,98 €	1,77 €	0,00 €	2 268,21 €
Efanesoctocog alfa 500 I.E.8	1 PLI	600,53 €	1,77 €	0,00 €	598,76 €
Efanesoctocog alfa 250 I.E.8	1 PLI	307,60 €	1,77 €	0,00 €	305,83 €
Efmoroctocog alfa 4000 I.E.8	1 PLI	2 503,32 €	1,77 €	0,00 €	2 501,55 €
Efmoroctocog alfa 3000 I.E.8	1 PLI	1 896,24 €	1,77 €	0,00 €	1 894,47 €
Efmoroctocog alfa 2000 I.E.8	1 PLI	1 279,87 €	1,77 €	0,00 €	1 278,10 €
Efmoroctocog alfa 750 I.E.8	1 PLI	503,07 €	1,77 €	0,00 €	501,30 €
Efmoroctocog alfa 500 I.E.8	1 PLI	356,55 €	1,77 €	0,00 €	354,78 €
Lo noctocog alfa 3000 I.E.8	1 PLI	1 942,98 €	1,77 €	0,00 €	1 941,21 €
Lo noctocog alfa 2000 I.E.8	1 PLI	1 328,24 €	1,77 €	0,00 €	1 326,47 €
Lo noctocog alfa 1500 I.E.8	1 PLI	989,24 €	1,77 €	0,00 €	987,47 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lonoctocog alfa 500 I.E.8	1 PLI	356,55 €	1,77 €	0,00 €	354,78 €
Lonoctocog alfa 250 I.E.8	1 PLI	160,30 €	1,77 €	0,00 €	158,53 €
Moroctocog alfa 3000 I.E.8	1 FER	1 989,74 €	1,77 €	0,00 €	1 987,97 €
Moroctocog alfa 1000 I.E.8	1 FER	697,88 €	1,77 €	0,00 €	696,11 €
Moroctocog alfa 500 I.E.8	1 FER	356,55 €	1,77 €	0,00 €	354,78 €
Moroctocog alfa 250 I.E.8	1 FER	160,30 €	1,77 €	0,00 €	158,53 €
Octocog alfa 3000 I.E.8	1 PLI	2 129,91 €	1,77 €	0,00 €	2 128,14 €
Octocog alfa 1000 I.E.8	1 PLI	746,50 €	1,77 €	0,00 €	744,73 €
Octocog alfa 500 I.E.8	1 PLI	356,55 €	1,77 €	0,00 €	354,78 €
Octocog alfa 250 I.E.8	1 PLI	209,50 €	1,77 €	0,00 €	207,73 €
Rurioctocog alfa pegol 3000 I.E.8	1 PLI	1 896,24 €	1,77 €	0,00 €	1 894,47 €
Rurioctocog alfa pegol 2000 I.E.8	1 PLI	1 279,87 €	1,77 €	0,00 €	1 278,10 €
Rurioctocog alfa pegol 500 I.E.8	1 PLI	356,55 €	1,77 €	0,00 €	354,78 €
Rurioctocog alfa pegol 250 I.E.8	1 PLI	160,30 €	1,77 €	0,00 €	158,53 €
Simoctocog alfa 3000 I.E.8	1 PLI	1 989,74 €	1,77 €	0,00 €	1 987,97 €
Simoctocog alfa 1000 I.E.8	1 PLI	697,88 €	1,77 €	0,00 €	696,11 €
Simoctocog alfa 500 I.E.8	1 PLI	356,55 €	1,77 €	0,00 €	354,78 €
Simoctocog alfa 250 I.E.8	1 PLI	160,30 €	1,77 €	0,00 €	158,53 €
Turoctocog alfa 3000 I.E.8	1 PLI	1 615,52 €	1,77 €	0,00 €	1 613,75 €
Turoctocog alfa 1500 I.E.8	1 PLI	795,10 €	1,77 €	0,00 €	793,33 €
Turoctocog alfa 1000 I.E.8	1 PLI	551,81 €	1,77 €	0,00 €	550,04 €
Turoctocog alfa 500 I.E.8	1 PLI	258,59 €	1,77 €	0,00 €	256,82 €
Turoctocog alfa 250 I.E.8	1 PLI	160,30 €	1,77 €	0,00 €	158,53 €
Turoctocog alfa pegol 4000 I.E.8	1 PLI	2 503,32 €	1,77 €	0,00 €	2 501,55 €
Turoctocog alfa pegol 2000 I.E.8	1 PLI	1 279,87 €	1,77 €	0,00 €	1 278,10 €
Turoctocog alfa pegol 500 I.E.8	1 PLI	356,55 €	1,77 €	0,00 €	354,78 €
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>					
Blutgerinnungsfaktor VIII 1000 I.E.8	1 PLI	790,30 €	1,77 €	0,00 €	788,53 €
Blutgerinnungsfaktor VIII 500 I.E.8	1 PLI	400,84 €	1,77 €	0,00 €	399,07 €
Blutgerinnungsfaktor VIII 250 I.E.8	1 PLI	206,10 €	1,77 €	0,00 €	204,33 €
<i>IgG-Antikörper</i>					
Emicizumab 150 mg	1 ILO	7 365,89 €	1,77 €	417,38 €	6 946,74 €
Emicizumab 105 mg	1 ILO	5 173,42 €	1,77 €	292,16 €	4 879,49 €
Emicizumab 60 mg	1 ILO	2 980,95 €	1,77 €	166,95 €	2 812,23 €
Emicizumab 30 mg	1 ILO	1 519,00 €	1,77 €	83,48 €	1 433,75 €
Emicizumab 12 mg	1 ILO	614,40 €	1,77 €	33,39 €	579,24 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen, ILO = Injektionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2026

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 schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-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 Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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 in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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 Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 % (4,5 %).

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Angaben der Studien NN7415-3813, NN7415-3981, NN7415-3986, NN7415-4159, NN7415-4255, NN7415-4310, NN7415-4311 und NN7415-4307 zugrunde.

Für die Studie NN7415-4311 wurde eine geringfügige Abweichung zwischen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 A bzw. der SAS-Auszüge und den Angaben im Studienregister festgestellt.

Darüber hinaus klassifiziert der pharmazeutische Unternehmer die im Common Technical Document (CTD) aufgeführte Studie NN7415-4616 als laufend, obwohl sich entsprechend aktuellen Angaben im Studienregister zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der Status „active not recruiting“ entnehmen lässt. Es ist unklar, ob die Studie für die Berechnung zu berücksichtigen ist. Bei Berücksichtigung der Studie würde sich ein niedrigerer Anteilswert ergeben, welcher weiterhin unter 5 % liegen würde.

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 7. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. September 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 18. September 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 22. September 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. Dezember 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2026 statt.

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 10. März 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Februar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Februar 2026 3. März 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. 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 (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor-VIII-Inhibitoren)

Vom 19. März 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. März 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. Januar 2026 (BAnz AT 21.04.2026 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Concizumab gemäß dem Beschluss vom 16. Oktober 2025 nach Nr. 6 folgende Angaben eingefügt:

Concizumab

Beschluss vom: 19. März 2026

In Kraft getreten am: 19. März 2026

BAnz AT 06.05.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2025):

Concizumab (Alhemo) wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit:

- schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper.
- mittelschwere/schwere Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. März 2026):

Concizumab wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

circa 1 800 – 2 000 Patientinnen und Patienten

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. Januar 2026):

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

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-123), sofern nicht anders indiziert.

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Concizumab	Erwachsene	532 150,33 € – 859 627,45 €
	12 bis < 18 Jahre	287 018,48 € – 777 758,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>		
Damoctocog alfa pegol	Erwachsene	213 065,55 € – 298 537,15 €
	12 bis < 18 Jahre	120 606,81 € – 256 369,43 €
Efanesoctocog alfa	Erwachsene	263 324,87 €
	12 bis < 18 Jahre	149 369,14 € – 223 572,04 €
Efmoroctocog alfa	Erwachsene	208 512,09 € – 347 615,37 €
	12 bis < 18 Jahre	119 200,24 € – 291 565,21 €
Lonoctocog alfa	Erwachsene	119 527,80 € – 470 407,41 €
	12 bis < 18 Jahre	67 526,95 € – 383 886,93 €
Moroctocog alfa	Erwachsene	147 186,42 € – 427 551,88 €
	12 bis < 18 Jahre	84 716,59 € – 362 804,53 €
Octocog alfa	Erwachsene	136 345,13 € – 388 328,69 €
	12 bis < 18 Jahre	77 675,34 € – 332 841,10 €
Rurioctocog alfa pegol	Erwachsene	234 596,77 € – 303 615,21 €
	12 bis < 18 Jahre	133 305,83 € – 251 131,45 €
Simoctocog alfa	Erwachsene	147 186,42 € – 427 551,88 €
	12 bis < 18 Jahre	84 716,59 € – 362 804,53 €
Turoctocog alfa	Erwachsene	148 870,90 € – 376 467,31 €
	12 bis < 18 Jahre	86 026,26 € – 317 351,24 €
Turoctocog alfa pegol	Erwachsene	260 782,93 €
	12 bis < 18 Jahre	149 081,94 € – 228 391,52 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient	
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</i>		
Humane plasmatische Präparate	Erwachsene	169 397,88 € – 504 550,46 €
	12 bis < 18 Jahre	95 964,10 € – 431 720,18 €
<i>IgG-Antikörper</i>		
Emicizumab	Erwachsene	315 011,97 € – 328 919,81 €
	12 bis < 18 Jahre	176 695,58 € – 270 922,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2026)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Alhemo handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer 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 Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt < 5 %.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. März 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 06.05.2026 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. September 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Concizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Concizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitor)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Concizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Concizumab
- **Handelsname:** Alhemo
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-10-01-D-1237

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2026
- **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 452,07 kB)

Modul 2

(PDF 380,62 kB)

Modul 3

(PDF 1,16 MB)

Modul 4

(PDF 1,67 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 8,49 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,91 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Concizumab (Alhemo)

Alhemo wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Concizumab: eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab

Stand der Information: September 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 617,88 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 245,45 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2026
 - Mündliche Anhörung: 09.02.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2026** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Concizumab - 2025-10-01-D-1237*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.02.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Concizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitor)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Februar 2026 um 14:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Concizumab

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	22.01.2026
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.01.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2026
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	25.01.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Fr. Wagenschieber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Dr. Bassus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Kiesel	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Knerr-Rupp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Rascher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Thomas Held	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann (DGHO)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. PD Dr. Klamroth	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	22.01.2026
Stellungnahme zu	Concizumab (Alhemo®) - A25-123 / Verfahrensnummer D-1237
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Langform / Bedeutung
AWG	Anwendungsgebiete
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FIX	Faktor IX
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HA	Hämophilie A
HB	Hämophilie B
HAwI	Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörper
HBwI	Hämophilie B mit Faktor-IX-Hemmkörper
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Novo Nordisk	Novo Nordisk Pharma GmbH
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk) nimmt im Folgenden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) Stellung zur am 02. Januar 2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Concizumab (Alhemo®).</p> <p>Das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung wurde am 01. Oktober 2025 eingeleitet und umfasst folgende Anwendungsgebiete (AWG):</p> <ul style="list-style-type: none">- A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer schweren Hämophilie A (kurz: HA, angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren – Verfahrensnummer: 2025-10-01-D-1237- B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer mittelschweren / schweren Hämophilie B (kurz: HB, angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren – Verfahrensnummer: 2025-10-01-D-1238. <p>Das IQWiG sieht in beiden AWG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, da aus Sicht des IQWiGs keine geeigneten Daten zu Concizumab im Vergleich zur vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorliegen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novo Nordisk vertritt hingegen die Auffassung, dass für Concizumab in beiden AWG ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen besteht. Dieser ergibt sich aus den Produkteigenschaften von Concizumab, die eine wirksame und gut verträgliche Routineprophylaxe ermöglichen, die zuverlässig vor Blutungen schützt und durch ein günstiges Sicherheitsprofil überzeugt.</p> <p>Nach der Eratzulassung am 13. Dezember 2024 wurde das AWG von Concizumab bereits am 22. August 2025 erweitert. Ursprünglich war Concizumab ausschließlich zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit HA und Faktor-VIII-(FVIII)-Hemmkörpern (HAwI) sowie HB und Faktor-IX-(FIX)-Hemmkörpern (HBwI) zugelassen. Im AWG HBwI wurde Concizumab durch den G-BA ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. Mit der Erweiterung des AWG ist Concizumab nun weltweit der erste zugelassene Wirkstoff zur Blutungsprophylaxe bei Patienten mit HA und HB unabhängig vom Hemmkörperstatus.</p> <p>Im Folgenden werden der bisherige Therapiestandard für die Behandlung von schwerer HA und mittelschwerer oder schwerer HB, die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Concizumab sowie der resultierende Zusatznutzen für beide Indikationen beschrieben.</p>	
<p>Bisheriger Therapiestandard bei der Behandlung von HA & HB</p> <p>Gemäß nationalen und internationalen Leitlinien gilt die prophylaktische Behandlung als Standardtherapie für Patienten mit schwerer HA (FVIII < 1 %) und schwerer HB (FIX < 1 %), um Blutungsereignisse und Folgeschäden zu verhindern [1, 2]. Für</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit mittelschwerer Hämophilie wird eine Prophylaxe ebenfalls empfohlen, sobald gelegentliche oder regelmäßige Gelenkblutungen auftreten [2].</p> <p>Behandlung der schweren HA ohne FVIII-Hemmkörper Die Routineprophylaxe der schweren HA basierte lange Zeit auf der individuell angepassten intravenösen Substitution von FVIII-Präparaten (plasmatisch oder rekombinant) [1, 2]. Diese Therapie erfordert einen venösen Zugang und wird von vielen Patienten als physisch und psychisch belastend empfunden [2]. Nicht bei allen Patienten kann zudem durch die Faktorsubstitution ein dauerhafter, suffizienter Blutungsschutz erzeugt werden [3]. Hinzu kommen die Risiken wie Infektionen und Thrombosen [4]. Ein zentrales Problem der FVIII-Substitution stellt zudem die Hemmkörperbildung gegen FVIII dar, die bei 10 bis 50 % der zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer HA beobachtet wurde und die Wirksamkeit der Prophylaxe erheblich beeinträchtigt [1, 2, 5, 6].</p> <p>Seit 2019 steht mit Emicizumab ein subkutan zu verabreichender, bispezifischer Antikörper zur Verfügung, der sich als gleichwertiger Therapiestandard etabliert hat und in Leitlinien sowie durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ist [1, 7, 8]. Emicizumab kann unabhängig vom Hemmkörperstatus eingesetzt werden und bietet aufgrund der subkutanen Applikation eine bessere Therapieakzeptanz, ist jedoch in der Vorbereitung und Dosierung komplex und potenziell fehleranfällig [7].</p> <p>Weitere Optionen, wie die seit 2022 unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassene Gentherapie Valoctocogen Roxaparvovex [9], und der seit 2024 zugelassene subkutan zu verabreichende monoklonale Antikörper Marstacimab befinden sich in der frühen Phase der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgung [10]. Die zukünftige Bedeutung dieser Therapieoptionen ist derzeit nicht abschätzbar.</p> <p>Behandlung der mittelschweren & schweren HB ohne FIX-Hemmkörper</p> <p>Die Routineprophylaxe der mittelschweren und schweren HB basierte bislang nahezu ausschließlich auf der individuell angepassten intravenösen Substitution von FIX-Präparaten (plasmatisch oder rekombinant) [1, 2]. Die damit verbundenen Herausforderungen für die Patienten entsprechen denen, die bereits für die Behandlung der schweren HA beschrieben wurden. Die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FIX tritt bei etwa 5 bis 14 % aller HB-Patienten auf [5, 11, 12].</p> <p>Seit 2023 steht für Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB die Gentherapie Etranacogen Dezaparvovec zur Verfügung [13]. Die Zulassung erfolgte unter „Besonderen Bedingungen“, sodass zusätzliche Evidenz erforderlich und die zukünftige Rolle dieser Therapie derzeit nicht abschätzbar ist. Mit der Zulassung von Marstacimab im Jahr 2024 steht erstmals eine subkutan zu verabreichende Routineprophylaxe für Patienten mit schwerer HB ohne Hemmkörper zur Verfügung [10]. Für Patienten mit mittelschwerer HB und einer FIX-Restaktivität $\leq 2\%$ bestand bis zur Zulassung von Concizumab keine subkutane Therapieoption.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die prophylaktische Therapie gemäß Leitlinien zwar als Standard gilt, die bisherigen Optionen jedoch weiterhin erhebliche Limitationen aufweisen. Intravenöse Faktorsubstitution ist mit hoher Behandlungsbelastung, Risiken und der Gefahr der Hemmkörperbildung verbunden. Subkutane Alternativen wie Emicizumab und Marstacimab haben die Versorgung verbessert, sind jedoch entweder komplex in der</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendung oder nur für bestimmte Patientengruppen verfügbar. Gentherapien stehen unter „Besonderen Bedingungen“ und ihre langfristige Rolle ist derzeit nicht abschätzbar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund besteht ein klarer medizinischer Bedarf an innovativen Therapien, die eine zuverlässige Blutungskontrolle ermöglichen, unabhängig vom Hemmkörperstatus wirken und gleichzeitig eine einfache, patientenfreundliche Anwendung bieten.</p>	
<p>Concizumab: Innovativer Wirkmechanismus für eine effektive subkutane Routineprophylaxe</p> <p>Concizumab setzt einen neuen Meilenstein in der Behandlung von schwerer HA sowie mittelschwerer / schwerer HB (FIX ≤ 2 %). Als rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper bindet Concizumab gezielt an den physiologischen Gerinnungshemmer Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) und reduziert dessen hemmende Wirkung auf die Aktivierung von Faktor X [14, 15]. Diese gezielte Intervention fördert die Bildung von Faktor Xa, Thrombin und Fibrin – die Grundlage einer stabilen Hämostase [16, 17].</p> <p>Der entscheidende Fortschritt liegt in der Unabhängigkeit vom klassischen Substitutionsansatz: Concizumab wirkt unabhängig von FVIII und FIX sowie deren Hemmkörper. Damit ermöglicht es eine verlässliche Routineprophylaxe unabhängig vom Hemmkörperstatus [18].</p> <p>Die Applikation von Concizumab ist ebenso richtungsweisend [18]: Die einmal tägliche subkutane Gabe erfolgt über einen vorgefüllten Multidose-Fertigpen, der bis zu vier Wochen bei Raumtemperatur</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gelagert werden kann und keine aufwendige Vorbereitung erfordert. Besonders kurze (4 Millimeter) und feine (32 Gauge) Nadeln tragen zur Reduktion der Schmerzbelastung bei – ein relevanter Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Der initiale European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) zu Concizumab führt darüber hinaus weitere entscheidende praktische Vorteile auf, die die subkutane Applikationsform eröffnet (Seite 15, [19]) : Sie verringert den Bedarf an venösen Zugängen im Rahmen der Hämophilie-Behandlung und erleichtert insbesondere Patienten mit eingeschränkter Mobilität einen einfachen Zugang zu einer suffizienten Blutungsprophylaxe. Damit trägt sie insgesamt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten bei.</p> <p>Concizumab reduziert somit nicht nur die Therapiebelastung durch eine weniger invasive und flexible Verabreichungsform, sondern adressiert einen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf. Es stellt eine wesentliche Erweiterung der verfügbaren Behandlungsoptionen dar und eröffnet neue Perspektiven für die Versorgung von Patienten mit HA und HB.</p>	
<p>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Concizumab für Patienten mit schwerer HA & mittelschwerer/schwerer HB (FIX ≤ 2 %)</p> <p>Für Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper sowie mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B ohne FIX-Hemmkörper (FIX ≤ 2 %) ergibt sich in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Concizumab (Handelsname: Alhemo).</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper“.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser beruht auf den spezifischen Eigenschaften des Wirkstoffs und der Darreichungsform, die pharmakologische, therapeutische und patientenrelevante Vorteile umfassen.</p> <p>Begründung des Zusatznutzens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innovatives Wirkprinzip und hoher Blutungsschutz: Concizumab hemmt den Tissue Factor Pathway und wirkt unabhängig von FVIII- oder FIX-Spiegeln sowie vom Hemmkörperstatus. Dies ermöglicht eine effektive Routineprophylaxe mit zuverlässigem Blutungsschutz bei unterschiedlichen Hämophilie-Typen und überwindet bisherige Limitationen der Faktorerersatztherapie. • Reduzierter Überwachungsbedarf: Da Concizumab unabhängig von den Gerinnungsfaktoren FVIII und FIX wirkt und keine Hemmkörperbildung gegen diese Gerinnungsfaktoren induziert, ist weder eine routinemäßige Kontrolle der Gerinnungsaktivität noch eine Überwachung des Hemmkörperstatus erforderlich. Dies reduziert den Kontrollaufwand erheblich, vereinfacht die Behandlung und trägt zur Verringerung der Krankheitsbürde bei. • Praktische Anwendungseigenschaften: Die Verabreichung erfolgt einmal täglich subkutan mittels vorgefülltem Multidose-Fertigpen. Dies ermöglicht eine einfache und flexible Anwendung ohne intravenösen Zugang oder komplexe Vorbereitung. Der Fertigpen ist nach Öffnung bis zu vier Wochen bei Raumtemperatur lagerfähig. • Sicherheitsprofil: Daten aus dem klinischen Explorer-Studienprogramm, welches die Wirksamkeit und Sicherheit von 	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende Studie Explorer8 mit einem Vergleich einer Routineprophylaxe mit Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten vor, in der männliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit angeborener schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) oder mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren eingeschlossen wurden. Die vorgelegte Studie ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe der Zusatznutzen für Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Concizumab bei über 400 Patienten untersuchte, belegen eine gute Verträglichkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil.</p> <ul style="list-style-type: none">• Erweiterung der Therapielandschaft: Für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B (FIX \leq 2 %) stellt Concizumab die erste zugelassene subkutane Routineprophylaxe dar. <p>Aufgrund fehlender direkter Vergleichsdaten zur vom G-BA definierten zVT ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. In der Gesamtschau ergibt sich jedoch ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, der auf die genannten pharmakologischen, therapeutischen und patientenrelevanten Eigenschaften zurückzuführen ist.</p>	
<p>Novo Nordisk wird im weiteren Verlauf der Stellungnahme auf folgende Aspekte spezifisch eingehen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Externe Sachverständige & Betroffene bzw. Patientenorganisationen<ul style="list-style-type: none">- Einbindung von externen Sachverständigen & Betroffenen bzw. Patientenorganisationen in die Nutzenbewertung• Bewertung der Jahrestherapiekosten<ul style="list-style-type: none">- Dosierung von Efmoroctocog alfa- Heranziehen eines altersgewichteten patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichtes über die gesamte Zielpopulation	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Wirtschaftliche Stückelung von Simoctocog alfa, Rurioctocog alfa pegol und Morotocog alfa- Zusätzliche GKV-Kosten: Preis für Einmalnadeln- Zusätzliche GKV-Kosten: Berücksichtigung der Bestimmung der Gerinnungsfaktoraktivität und des Inhibitortiters als regelhafte Leistung <p>Darüber hinaus reicht Novo Nordisk im Rahmen dieser Stellungnahme den zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorliegenden EPAR der EMA nach [20].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Externen Sachverständigen & Betroffenen bzw. Patientenorganisationen		
A25-123 S.1 Z. 25 ff.	<p>Einbindung von externen Sachverständigen & Betroffenen bzw. Patientenorganisationen in die Nutzenbewertung</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u> Aus Sicht von Novo Nordisk ergibt sich für Concizumab im vorliegenden AWG ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. Das IQWiG Methodenpapier (Version 8.0, [21]) sieht eine ausschließlich evidenzbasierte Ableitung des Zusatznutzens vor – insbesondere anhand einer direkt vergleichenden Studie gegenüber der vom G-BA definierten</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zVT. Da eine solche Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht identifiziert werden konnte, leitet Novo Nordisk den Zusatznutzen auf Basis der vorteilhaften Produkteigenschaften von Concizumab ab. Diese Eigenschaften können im klinischen Alltag einen erheblichen Unterschied bewirken, insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der Krankheitslast und die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wäre die Einbindung externer Sachverständiger sowie direkt Betroffener bzw. Patientenorganisationen von besonderer Bedeutung gewesen. Diese hätten den sich aus den spezifischen Produkteigenschaften von Concizumab ergebenden Zusatznutzen aus der Perspektive der realen Versorgungssituation und der tatsächlichen Krankheitsbelastung einschätzen können. Eine solche patientenzentrierte Bewertung ist entscheidend, um die Relevanz des Zusatznutzens umfassend auch im praktischen Alltag darzustellen.</p> <p>Zudem betont Novo Nordisk, dass im Dossier ergänzende Daten aus der zulassungsbegründenden, teilrandomisierten Studie Explorer8 präsentiert wurden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eindrucksvoll, dass Concizumab eine hochwirksame Routineprophylaxe von Blutungen ermöglicht – bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch die EMA hebt im EPAR die Vorteile einer Prophylaxe mit Concizumab hervor (Seite 174, [20]):</p> <p><i>„The reduction in frequency of bleeding episodes was accompanied by trends for improvement in PROs on health-related and haemophilia-specific QoL. [...] The use of concizumab appeared to be well tolerated with an acceptable safety profile, especially on thromboembolic events, and without major safety signals in HA and HB patients.“</i></p> <p>Diese Kombination aus hoher Wirksamkeit und günstigem Sicherheitsprofil unterstreicht die besondere Bedeutung von Concizumab für die Versorgung von Menschen mit Hämophilie – insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Natur der Erkrankung und der damit verbundenen langfristigen Therapieanforderungen.</p> <p>Fazit: Gerade in der vorliegenden Bewertungssituation hätte die Einbindung externer Sachverständiger sowie Betroffener und Patientenorganisationen einen wichtigen Beitrag geleistet, um den auf den Produkteigenschaften von Concizumab basierenden Zusatznutzen aus Versorgungsperspektive und insbesondere bezüglich der Therapielast für Patienten angemessen einordnen zu können.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung der Jahrestherapiekosten		
A25-123 S. II.11 Z. 1 ff.	<p>Dosierung von Efmoroctocog alfa (HA)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformationen von Efmoroctocog alfa [9] neben der vom pU ausgewiesenen empfohlenen Dosierung je nach Ansprechen der Patientin oder des Patienten die Dosierung im Bereich zwischen 25 und 65 Internationale Einheiten (IE)/kg angepasst werden kann.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u> Novo Nordisk weist darauf hin, dass für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die reguläre Dosierung gemäß Fachinformation zugrunde gelegt wurde. Dosierungen, die lediglich in Ausnahmefällen Anwendung finden können, wurden daher nicht einbezogen. Dieses Vorgehen wurde im Dossier in Modul 3 A entsprechend dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.</p> <p>Es werden nur die Kosten der Prophylaxe-Therapie dargestellt. Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit: Die Berechnung orientiert sich somit an der standardmäßig empfohlenen Dosierung und bildet die übliche Versorgungspraxis ab.</p>	
<p>A25-123 S. II.11 Z. 14 ff.</p>	<p>Heranziehen eines altersgewichteten patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichtes über die gesamte Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Es ist darauf hinzuweisen, dass statt eines altersgewichteten patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichtes die Berücksichtigung von getrennten Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren) inklusive einer oberen und unteren Grenze durch Ausweisung einer Spanne (47,6 kg für 12-Jährige [...] bis 74,6 kg für 17-Jährige [...]) angemessener gewesen wäre. Dadurch ergibt sich ein geringerer Verbrauch.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u> Novo Nordisk betrachtet die im Dossier angewandte Methodik – die Verwendung eines altersgewichteten und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Verbrauch wird gemäß der jeweiligen Fachinformation pro Injektion für die relevanten Altersgruppen (Jugendliche ab 12 bis unter 18 Jahre und Erwachsene) berechnet.</p> <p>Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ 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.</p> <p>Für die Kostenberechnung werden folgende Dosierungsspannen herangezogen:</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichts – als den bestmöglichen Ansatz zur Berechnung der Jahrestherapiekosten. Diese Methodik bildet die tatsächliche Verteilung der Patienten im AWG HA (87,4 % Erwachsene; 12,6 % Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) und im AWG HB (87,8 % Erwachsene; 12,2 % Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren) realitätsnah und altersgewichtet ab. Eine getrennte Kalkulation der Jahrestherapiekosten auf Basis der jeweiligen Altersgruppen und Körpergewichte würde diese Verteilung nicht angemessen widerspiegeln und die resultierenden Kostenschätzungen verzerren. Der gewählte Ansatz bildet daher die der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) entstehenden Kosten am zuverlässigsten und am plausibelsten versorgungsnah ab.</p> <p>Zudem ist hervorzuheben, dass der G-BA im AWG HA und HB für beide Patientengruppen jeweils eine gemeinsame zVT festlegt, ohne nach Altersgruppen zu differenzieren. Das im Dossier verwendete Vorgehen ist somit konsistent mit der Systematik des G-BA und unterstützt eine methodisch stringente und praxisnahe Bewertung der Therapiekosten.</p> <p>Fazit: Der im Dossier verwendete altersgewichtete und patientenzahladjustierte Ansatz stellt die bestmögliche Methodik dar, da er die reale Patientenverteilung zuverlässig abbildet und die GKV-Kosten am praxisnächsten widerspiegelt.</p>	<p>Für die obere Grenze der Kostenspanne wird die höchste Dosierung mit der häufigsten Applikation und dem höchsten Körpergewicht der jeweiligen Altersgruppe berechnet. Für die Berechnung der Kostenuntergrenze wird die niedrigste Dosierung mit dem größten Intervall und dem geringsten Körpergewicht der jeweiligen Altersspanne herangezogen.</p> <p>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A25-123 S. II.11 Z. 26 ff.	<p>Wirtschaftliche Stückelung von Simoctocog alfa, Rurioctocog alfa pegol und Morotocog alfa (HA)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Für die untere und obere Grenze von Simoctocog alfa, für die untere Grenze von Rurioctocog alfa pegol sowie für die obere Grenze von Morotocog alfa stellt die Verwendung von Durchstechflaschen je 250 IE anstatt 500 IE eine wirtschaftlichere Stückelung pro Gabe dar.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u></p> <p>Novo Nordisk erachtet die vom IQWiG vorgeschlagene Stückelung – also die Verwendung von 250-IE-Durchstechflaschen anstelle von 500-IE-Durchstechflaschen – als eine ebenfalls angemessene und nachvollziehbare Option für die Berechnung der jährlichen Therapiekosten.</p> <p>Fazit: Die vorgeschlagene Stückelung des IQWiG ist aus Sicht von Novo Nordisk ebenfalls methodisch plausibel und kann für die Jahrestherapiekostenkalkulation herangezogen werden.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A25-123 S. II.12 Z. 1 ff.	<p>Zusätzliche GKV-Kosten: Preis für Einmalnadeln</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Der Lauer-Taxe lässt sich allerdings kein allgemeiner Verkaufspreis, sondern nur Vertragspreise für ausgewählte Krankenkassen entnehmen. Es ist darauf hinzuweisen, dass diese kassenindividuell abweichen können.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u> Novo Nordisk stimmt dem IQWiG darin zu, dass für Einmalnadeln in der Lauer-Taxe kein allgemeiner Verkaufspreis ausgewiesen wird, sondern ausschließlich kassenindividuelle Vertragspreise. Hervorzuheben ist jedoch, dass der für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogene Preis dem zum Stichtag 01.09.2025 günstigsten verfügbaren Vertragspreis entspricht. Für Krankenkassen, bei denen in der Lauer-Taxe kein Vertragspreis hinterlegt ist, besteht zum jeweiligen Datenstand kein gültiger Vertrag, der die Erstattung zwischen abgebenden Apotheken und Krankenkassen regelt. Aus diesem Grund hat Novo Nordisk in</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seiner Kalkulation konsequent den zum relevanten Zeitpunkt günstigsten verfügbaren Vertragspreis berücksichtigt.</p> <p>Fazit: Die Preisbasis der Berechnung ist transparent, methodisch korrekt und entspricht dem niedrigsten zum Stichtag verfügbaren Vertragspreis – damit ist die verwendete Preisannahme sachgerecht und nachvollziehbar.</p>	<p>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>
<p>A25-123 S. II.12 Z. 4 ff.</p>	<p>Zusätzliche GKV-Kosten: Berücksichtigung der Bestimmung des Faktors und der Hemmkörperbestimmung gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Für die rekombinanten und humanplasmatischen Faktor-VIII-Präparate gibt der pU Leistungen für die Bestimmung des Faktors VIII und der Hemmkörperbestimmung gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [...] an. Grundsätzlich ist eine Berücksichtigung der Leistungen auf Basis der Fachinformationen nicht zwingend notwendig [7].“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird auf die oben genannten Ausführungen bezüglich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Novo Nordisk vertritt die Position, dass sowohl bei einer HA als auch bei einer HB im Behandlungsverlauf die Bestimmung des Faktors VIII bzw. des Faktors IX sowie die Hemmkörperbestimmung eine regelhafte Leistung zur Überwachung der Therapie sowie deren Effektivität darstellt.</p> <p>So ist beispielsweise der Fachinformation von Lonoctocog alfa (Afstyla, CSL Behring) unter Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ zu entnehmen, dass „zur Festlegung der benötigten Dosis [...] geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen“ werden und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu entnehmen“, dass „[...] Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, [...] hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden“ sollten [22].</p> <p>Vergleichbare Therapieempfehlungen finden sich ebenfalls in den Fachinformationen von: Damoctocog alfa (Jivi, Bayer), Moroctocog alfa (ReFacto AF), Octocog alfa (Advate, Takeda; Recombinate Antihämophilie Faktor, Takeda; Kovaltry, Bayer), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi, Takeda), Simoctocog alfa (Nuwiq, Octapharma; Vihuma, Biotest), Turoctocog alfa pegol (Esperoct, Novo Nordisk), Blutgerinnungsfaktor VIII human (Fanhdi, Grifols; Beriate, CSL Behring; Faktor VIII SDH Intersero, Intersero; Haemate, CSL</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behring; Haemoctin SDH, Biotest; Immunate, Takeda; Octanate, Octapharma; Voncento, CSL Behring; Wilate; Octapharma) [23-39].</p> <p>Fazit: Die Bestimmung der Gerinnungsfaktoraktivität sowie Kontrolle der Hemmkörperbildung stellen eine regelhafte Leistung der GKV dar, die während einer Routineprophylaxe mit entsprechenden Faktorpräparaten anfallen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Bundesaerztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. 2020 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
2. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.
3. Olasupo, O.O., et al., Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 8(8): p. Cd014201.
4. Izzi, G., et al., The use of central venous catheters in haemophilia patients. Haemophilia, 2010. 16 Suppl 1: p. 29-31.
5. Ljung, R., et al., Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Haematol, 2019. 102(2): p. 111-122.
6. Miller, C.H., Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia, 2018. 24(2): p. 186-197.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra®, Stand 03/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021961/hemlibra-r>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-309 Concizumab als Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B. 2023.
9. BioMarin Deutschland GmbH. Fachinformation ROCTAVIAN, Stand 11/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023888/roctavian-2-10-13-vektorgenome-ml-infusionsloesung>.
10. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Hymoviz®, Stand 12/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025138/hymoviz-r-150-mg-injektionsloesung>.
11. Chan, A.K., et al., Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. Res Pract Thromb Haemost, 2020. 4(7): p. 1101-1113.
12. Franchini, M., C. Santoro, and A. Coppola, Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. Thromb Haemost, 2016. 116(1): p. 201-3.
13. CSL Behring GmbH. Fachinformation Hemgenix, Stand 12/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024038/hemgenix-r>.

14. Shapiro, A.D., Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. Blood Adv, 2021. 5(1): p. 279.
15. Pasca, S., Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. J Blood Med, 2022. 13: p. 191-199.
16. Shapiro, A.D., et al., Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv, 2022. 6(11): p. 3422-3432.
17. Chowdary, P., Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. Int J Hematol, 2020. 111(1): p. 42-50.
18. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Alhemo, Stand: 08/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025137/alhemo-r>.
19. European Medicines Agency (EMA). Alhemo[®]: EPAR. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alhemo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. European Medicines Agency (EMA). Alhemo[®]: EPAR. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alhemo-vr-0000244862-epar-assessment-report_en.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methodenpapier - Version 8.0. 2025 [Zugriff am: 07.01.2026]; Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
22. CSL Behring GmbH. Fachinformation Afstyla, Stand 06/2022. 2022 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021477/afstyla-250-i-e-500-i-e-1000-i-e-1500-i-e-2000-i-e-2500-i-e-3000-i-e>.
23. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Jivi[®], Stand 06/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022264/jivi-r-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-injektionsloesung>.
24. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ReFacto AF[®], Stand 10/2020. 2020 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/013211/refacto-af-r-250-i-e-500-i-e-1000-i-e-2000-i-e-3000-i-e>.
25. Takeda GmbH. Fachinformation Advate[®], Stand 05/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023823/advate-r-2-ml>.
26. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Kovaltry[®], Stand 06/2022. 2022 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020974/kovaltry-r>.
27. Takeda GmbH. Fachinformation ADYNOVI, Stand 07/2023. 2023 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021942/adynovi-2-ml>.
28. Octapharma GmbH. Fachinformation Nuwiq, Stand 10/2022. 2022 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020327/nuwiq>.

29. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Vihuma[®], Stand 10/2022. 2022 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021512/vihuma-r>.
30. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Esperoct, Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022552/esperoct-r>.
31. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi[®], Stand 02/2022. 2022 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/002713/fanhdi-r-250-i-e-500-i-e-1000-i-e-1500-i-e>.
32. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate[®], Stand 03/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/003347/beriate-r-250-500-1000-2000>.
33. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero, Stand 04/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/007742/faktor-viii-sdh-intersero>.
34. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate[®] P, Stand 03/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/000987/haemate-r-p-250-500-1000>.
35. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin[®] SDH, Stand 01/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/006071/haemoctin-r-sdh-250-500-1000>.
36. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNATE, Stand 05/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/005046/immunate-500-i-e-1000-i-e>.
37. Octapharma GmbH. Fachinformation OCTANATE, Stand 03/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/001189/octanate-250-500-1000>.
38. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento, Stand 11/2021. 2021 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014966/voncento>.
39. Octapharma GmbH. Fachinformation Wilate, Stand 11/2022. 2022 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/013722/wilate-500-1000>.

5.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Concizumab (Hämophilie A), Nr. 2164, A25-123, Version 1.0, Stand: 29.12.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Hämophilie A ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der aufgrund eines Faktor-VIII-Mangels die plasmatische Gerinnung gestört ist. Je nach Restgerinnungsaktivität wird die Hämophilie in verschiedene Schweregrade unterteilt. Bei schwerer Hämophilie (Restaktivität < 1 % des Normalwertes) kommt es zu spontanen Einblutungen in das Muskelgewebe und die Gelenke, zu Weichteilblutungen und intrakraniellen Blutungen. Wiederholte Gelenkeinblutungen führen zu chronischen Entzündungsprozessen und irreversiblen Gelenkschäden. Bei schwerer Hämophilie wird eine lebenslange prophylaktische Behandlung empfohlen, um schwere Blutungen und Folgekomplikationen zu vermeiden.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Concizumab ist seit August 2025 zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor(F)-VIII-Inhibitoren oder mittelschwerer/schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren. Zuvor bestand bereits eine Zulassung für die Routineprophylaxe bei Vorliegen von Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren.</p> <p>Concizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der sich gegen den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) richtet. TFPI ist einer von mehreren negativen Regulatoren der Blutgerinnung: TFPI bindet an das aktive Zentrum von FVIIa und hemmt damit indirekt die Aktivierung von FX zu FXa. Durch die Blockierung der TFPI-Wirkung soll</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Concizumab den extrinsischen Weg der Blutgerinnung verstärken und hierdurch den FVIII-Mangel bei Hämophilie A ausgleichen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Concizumab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 962"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 808 810">Indikation</th> <th data-bbox="808 746 1205 810">Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 810 808 962">Routinephylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren^c</td> <td data-bbox="808 810 1205 962">Routinephylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate ZVT. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. c. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.</p> <p>Bei schwerer Hämophilie A wird von Leitlinien (1) eine prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten oder Emicizumab empfohlen, um die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie oder deren Fortschreiten zu vermeiden. Es stehen humane Plasma-FVIII-Präparate sowie rekombinante Produkte zur Verfügung. Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-Präparate) ermöglichen längere Applikationsintervalle und/oder höhere Faktortalspiegel. Es gibt aktuell fünf zugelassene FVIII-EHL-</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}	Routinephylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren ^c	Routinephylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}					
Routinephylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren ^c	Routinephylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Präparate, bei denen durch verschiedene Technologien eine Verlängerung der Halbwertszeit auf das 1,2–1,9-Fache erzielt wurde. Ziel der prophylaktischen Faktorsubstitution ist ein Talspiegel oberhalb von 3–5 % (1). Die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten ist bereits seit mehr als zwanzig Jahren etabliert (2) und wird trotz aller Limitationen der Datenlage (3) in Deutschland allgemein angewandt.</p> <p>Der Antikörper Emicizumab ist zugelassen bei Patienten mit FVIII-Inhibitoren sowie bei Patienten ohne FVIII-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %) sowie – seit 2023 – auch bei mittelschwerer Erkrankung (FVIII 1–5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp (4). Der G-BA beschloss bei der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab, dass bei Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren kein Zusatznutzen belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte bei diesem Verfahren keine direkt vergleichende Studie für die Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutungsrate (5). Die aktuellen Querschnitts-Leitlinien sprechen keine Präferenz für Emicizumab oder Faktorpräparate aus (1).</p> <p>Der seit November 2024 zugelassene Antikörper Marstacimab wird nicht als ZVT aufgeführt. In diesem Verfahren legte der pU lediglich die offene, einarmige Phase-III-Studie BASIS mit einem intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich zwischen einer Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten und Marstacimab vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde im Unterschied zur frühen Nutzenbewertung von Emicizumab nicht durchgeführt (6).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend entspricht die vom G-BA festgelegt ZVT aus Sicht der AkdÄ dem Versorgungsstandard der schweren Hämophilie A in Deutschland.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.9–I.11 Dossier pU Modul 4A S. 98–123	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU und das IQWiG stimmen überein, dass keine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die Concizumab gegenüber der ZVT vergleicht. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung.</p> <p>Zulassungsbegründend war die offene, multizentrische, teilrandomisierte Studie explorer8, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten verglich. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgt durch den pU eine ergänzende Darstellung der beiden randomisierten Studienarme von explorer8.</p> <p>Eingeschlossen wurden männliche Patienten mit einer schweren Hämophilie A oder einer mittelschweren/schweren Hämophilie B, die entweder zuvor an der nicht interventionellen Phase-II-Studie explorer5 teilgenommen hatten oder die mindestens einmal in den letzten 24 Wochen vor dem Screening mit einem Faktorpräparat behandelt worden waren. Sofern nach Einschätzung des Prüfarztes ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestand, war eine Teilnahme ausgeschlossen (weitere Ein- und Ausschlusskriterien siehe Modul 4 A, S.107 ff.). Insgesamt wurden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>63 Patienten 2:1 zu Concizumab oder einer Bedarfsbehandlung randomisiert, davon 27 Patienten mit Hämophilie A (Concizumab n = 18, Bedarfsbehandlung n = 9).</p> <p>Concizumab war im explorer-Studienprogramm zunächst in fester, gewichtsabhängiger Dosierung (0,25 mg/kg KG) untersucht worden. Unter dieser Dosierung traten thromboembolische Ereignisse auf, die zum Stopp des Studienprogramms führten. Bei der Wiederaufnahme des Studienprogramms wurde auf ein variables, von der Concizumab-Plasmakonzentration zu Woche 4 abhängiges Dosisregime gewechselt (0,25 mg/kg KG, 0,20 mg/kg KG oder 0,15 mg/kg KG, siehe Modul 4 A, S.164). Dieses Dosisregime entspricht der letztlich zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation. Alle im Modul 4 dargestellten Patienten wurden entsprechend dem variablen, zulassungskonformen Dosisregime behandelt.</p> <p>Ursprünglich war für die Studie explorer8 eine Hauptphase von 24 Wochen geplant. Aufgrund des veränderten Dosisregimes mit einer 5–8 Wochen andauernden Dosisanpassung wurde die Hauptphase im Concizumab-Arm auf 32 Wochen verlängert. Laut pU war aus ethischen Gründen eine Verlängerung der Hauptphase im Kontrollarm nicht möglich.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.9–I.11</p> <p>Dossier pU Modul 4A S.39–41</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>In der Studie explorer8 wurde die Kontrollgruppe nicht leitlinienkonform behandelt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Concizumab im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen ist deshalb nicht beurteilbar. Nach Angabe des pU war eine</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlängerung der Hauptphase im Kontrollarm aus ethischen Gründen nicht möglich. Aus Sicht der AkdÄ ist unklar, wie sich ethisch der Verzicht auf eine Prophylaxe über eine Dauer von 24 Wochen begründen lässt.</p> <p>Die Studiendauer von explorer8 ist ausreichend, um die Blutungsrate unter Concizumab im Vergleich zu einer fehlenden Prophylaxe zu untersuchen. Eine Beurteilung der Langzeitsicherheit ist auf Basis der Studie explorer8 nicht möglich. Von der aktuell noch laufenden Extensionsstudie sind Daten mit einer längeren Beobachtungsdauer zu erwarten, allerdings aufgrund des einarmigen Designs mit stark eingeschränkter Aussagesicherheit.</p> <p>Aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation (Concizumab-Arm n = 18) lässt sich auch die kurz- bis mittelfristige Sicherheit von Concizumab nicht valide beurteilen. Selbst eine Zunahme häufiger unerwünschter Ereignisse unter Concizumab wäre bei einer solch geringen Fallzahl nicht nachweisbar. Zudem ist die eingeschlossene Patientengruppe aus Sicht der AkdÄ nicht ausreichend repräsentativ für die Zielgruppe in Deutschland: Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien umfasste die Studienpopulation von explorer8 nur junge (mittleres Alter 31 bzw. 35 Jahre) Männer ohne relevante Begleiterkrankung.</p> <p>Der systematische Ausschluss von Frauen erscheint nicht gerechtfertigt, vor allem aber ist durch den Ausschluss von Patienten mit Begleiterkrankungen die Übertragbarkeit der Studiendaten bezüglich des Thromboserisikos unsicher. Außerdem ist bei einem relevanten Anteil der Studienteilnehmer unklar, ob</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Vor- und Begleittherapie dem Versorgungsstandard in Deutschland entspricht.</p> <p>Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie explorer8 nicht geeignet zur Nutzenbewertung ist. Dies entspricht auch der Sicht des pU.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A S.140–211</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Wirksamkeit</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie explorer8 war die Anzahl behandelter Blutungsepisoden. Die annualisierte Blutungsrate unter Bedarfsbehandlung betrug 2,7 und unter Concizumab 19,3. Der Behandlungsunterschied war signifikant. Aufgrund der inadäquaten Vergleichstherapie kann – auch aus Sicht des pU – aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Sekundärer Endpunkt der Studie explorer8 war der intraindividuelle Vergleich der Blutungsrate unter Concizumab (in Studienarm 4 von explorer8) mit der Blutungsrate unter einer Routineprophylaxe (während der vorangegangenen Teilnahme an explorer6) bei 29 Patienten mit Hämophilie A. Die durchschnittliche annualisierte Blutungsrate lag bei 3,7 unter der Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten und bei 5,1 unter Concizumab. Das vordefinierte Studienziel – Non-Inferiority gegenüber Routineprophylaxe – wurde nicht erreicht (95 % Konfidenzintervall 0,73–2,63) (7). Wie auch in der Stellungnahme zu Marstacimab (8) ausgeführt, weisen Vorher-Nachher-Vergleiche eine geringe Aussagesicherheit auf. Der pU zieht den Vorher-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachher-Vergleich nicht zur frühen Nutzenbewertung von Concizumab heran.</p> <p>Sicherheit</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren unter Concizumab numerisch etwas häufiger als unter der Bedarfstherapie (39 % vs. 33 %). In den randomisierten Studienarmen von explorer8 traten keine schweren UE, insbesondere keine thromboembolischen Ereignisse auf. Unter dem fixen Dosisregime waren im explorer-Studienprogramm zuvor fünf schwerwiegende, nicht fatale thromboembolische Ereignisse bei drei Patienten aufgetreten. Für das angepasste, flexible Dosisregime liegen aktuell nur randomisierte Studiendaten über 24 Wochen zu 18 Patienten mit Hämophilie A vor. Auf dieser Datengrundlage lässt sich nicht beurteilen, wie hoch das thromboembolische Risiko unter dem flexiblen Dosisregime von Concizumab ist.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der pU teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die Studie explorer8 ungeeignet für die frühe Nutzenbewertung ist. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Concizumab im Vergleich zu leitlinienkonformen Therapieoptionen sind aktuell unklar. Ein geringerer Nutzen von Concizumab – insbesondere eine höhere Blutungsrate und/oder vermehrte thromboembolische Ereignisse – im Vergleich zur Routineprophylaxe lässt sich anhand der vorgelegten Daten nicht ausschließen. Allein aus der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Applikationsform kann aus Sicht der AkdÄ kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Zudem stehen mit Marstacimab und Emicizumab bereits Wirkstoffe zur Verfügung, die ebenfalls subkutan appliziert werden und – im Unterschied zu Concizumab – nur einmal wöchentlich angewendet werden müssen. Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Concizumab nicht belegt ist.</p>	
	<p>Fazit Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Concizumab als Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren nicht belegt ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literatur

1. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020; 21.8.2020. Verfügbar unter: https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
2. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *The Lancet* 2003; 361(9371):1801–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.
3. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125(13):2038–44. doi: 10.1182/blood-2015-01-528414.
4. Roche Pharma GmbH. Fachinformation "Hemlibra® 30 mg/ml, 150mg/ml Injektionslösung"; März 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) – Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper). Berlin; 5.9.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5976/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) – Marstacimab (schwere Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren). Berlin; 17.7.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11686/2025-07-17_AM-RL-XII_Marstacimab_D-1152_TrG.pdf.
7. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Astermark J, Benson G, Chan AKC et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol* 2024; 11(12):e891-e904. doi: 10.1016/ S2352-3026(24)00307-7.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Marstacimab (schwere Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 23.5.2025. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Marstacimab/Marstacimab-EB.pdf.

5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2026
Stellungnahme zu	Concizumab (Alhemo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Paul Bussilliat, Tobias Herden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2026 eine Nutzenbewertung zu Concizumab (Alhemo) von Novo Nordisk GmbH veröffentlicht.</p> <p>Concizumab ist unter anderem zugelassen als Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Das IQWiG begründet es damit, dass die vom Hersteller herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapie von der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie abweichen würde. Der Hersteller beansprucht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Concizumab
Stellungnahme von	GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Hinweis</p> <p>Die beiden Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Concizumab (Alhemo®) in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie A und B beruhen auf derselben, vierarmigen Studie EXPLORER8. Der pU hat kein aussagekräftiges Dossier vorgelegt. Die fachlichen Inhalte unserer beiden Stellungnahmen basieren vor allem auf den Publikationen der Zulassungsstudie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Concizumab (Alhemo®) ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses Arzneimittels für die angeborene Hämophilie A. Concizumab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII <1 %) ohne FVIII-Hemmkörper. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge vom pharmazeutischen Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Concizumab</p> <table border="1" data-bbox="165 1050 1377 1316"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
keine	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-												

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie A ist der Einsatz von rekombinanten, Halbwertszeit-verlängerten Faktor-VIII-Präparaten oder von Emicizumab. Eine neue Option ist der Einsatz von Marstacimab. Aus humanem Plasma gewonnene Präparate werden in der Prophylaxe nicht mehr empfohlen. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Concizumab in der Blutungsprophylaxe ist die Studie EXPLORER8. Die Studie ist vierarmig. In den randomisierten Teil der Studie zur Blutungsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A wurden 27 Patienten mit einer 2:1 Randomisierung aufgenommen. In der Kontrollgruppe wurde keine Blutungsprophylaxe durchgeführt. • Die tägliche, prophylaktische Gabe von Concizumab führte zur signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate. Parameter der Lebensqualität wurden positiv beeinflusst. • Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse standen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Im frühen Verlauf der Studie traten thrombembolische Komplikationen auf; zur Risikominimierung erfolgte die Implementierung einer einmaligen Messung der Concizumab-Plasmakonzentration wenige Wochen nach Therapiebeginn mit ggf. konsekutiver Dosisanpassung. • Der Bericht des IQWiG wurde ohne medizinische Expertise erstellt. <p>Concizumab beruht auf einem neuen Wirkprinzip. Es ist ein hochwirksames Arzneimittel zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber dem bisherigen Standard ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Es werden die Schweregrade leicht, mittelschwer</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(moderat) und schwer unterschieden. Nach der klassischen Einteilung werden die Schweregrade durch das Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels definiert [1]. Für das Jahr 2023 wurden 2.959 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register (DHR) gemeldet [2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate sowie der monoklonale Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.</p> <p>In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eingeführt. Die chemischen Modifikationen sind unterschiedlich. Dazu gehören, Pegylierung, einkettiges Polypeptid oder Fusion mit einem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin.</p> <p>Die nächste Innovation war die Einführung von Emicizumab [5]. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.</p> <p>Ein weiterer Schritt war die Zulassung von Marstacimab. Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, gerichtet gegen die Kunitz 2 (K2)-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) [6]. Marstacimab wird einmal wöchentlich subkutan appliziert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Concizumab ist ebenfalls ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) bindet. TFPI besteht aus 3 tandemartig angeordneten Kunitz-Domänen. Kunitz-Domänen sind Protease-hemmende Proteindomäne. Durch die Hemmung von TFPI durch Concizumab wird die Konzentration von Thrombin sowie anderer gerinnungsfördernder Faktoren erhöht und damit das Auftreten von klinisch relevanten Blutungen bei Patienten mit Hämophilie verhindert. Concizumab wird mittels eines Fertigpens subkutan einmal täglich appliziert.</p> <p>Die relevanten Studiendaten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Concizumab bei Patienten mit schwerer Hämophilie A</p> <table border="1" data-bbox="165 762 1377 1043"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 762 353 879">Studie / Quellen</th> <th data-bbox="353 762 568 879">Patienten</th> <th data-bbox="568 762 633 879">N¹</th> <th data-bbox="633 762 889 879">Kontrolle</th> <th data-bbox="889 762 1126 879">Neue Therapie</th> <th data-bbox="1126 762 1377 879">Annualisierte Blutungsrate (ABR) (behandelte Blutungen)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 879 353 1043">EXPLORER8 [7], Dossier</td> <td data-bbox="353 879 568 1043">schwere Hämophilie A</td> <td data-bbox="568 879 633 1043">27 (1: 2)</td> <td data-bbox="633 879 889 1043">keine Prophylaxe</td> <td data-bbox="889 879 1126 1043">Concizumab</td> <td data-bbox="1126 879 1377 1043">19,28 vs 2,73² 0,14³ p < 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="165 1059 1332 1086">¹N – Anzahl Patienten, ²Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ³Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁴n. s. – nicht signifikant;</p> <p data-bbox="165 1171 1337 1198">Auf der Basis dieser Daten wurde Concizumab im September 2025 für die EU in dieser Indikation zugelassen.</p>	Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate (ABR) (behandelte Blutungen)	EXPLORER8 [7], Dossier	schwere Hämophilie A	27 (1: 2)	keine Prophylaxe	Concizumab	19,28 vs 2,73 ² 0,14 ³ p < 0,0001	
Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate (ABR) (behandelte Blutungen)								
EXPLORER8 [7], Dossier	schwere Hämophilie A	27 (1: 2)	keine Prophylaxe	Concizumab	19,28 vs 2,73 ² 0,14 ³ p < 0,0001								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Concizumab</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung des G-BA ist umfassend. Empfohlen und in der Versorgung werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rekombinante, Halbwertszeit-verlängerte FVIII-Präparate - Emicizumab - Marstacimab <p>Aus Plasma gewonnene, nicht Halbwertszeit-verlängerte FIX-Präparate werden nicht mehr zur Blutungsprophylaxe empfohlen.</p>	<p>Laut Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren hat sich der Stellenwert der humanen plasmatischen Faktorpräparate in den letzten Jahren deutlich verringert.</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden aggregierten Evidenz sind die rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate jedoch als gleichwertig anzusehen und kommen somit gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils (z.B. Entwicklung einer Hemmkörperhämophilie) oder des Sicherheitsrisikos (z.B. Infektionsrisiko) evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-VIII-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) vorzuziehen sind. Dies trifft auch auf rekombinante</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Faktor-VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zu, welche von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen umfasst sind.</p> <p>Bei dem Antikörper Marstacimab handelt es sich um eine neue Therapieoption zur Behandlung der schweren Hämophilie A ohne Hemmkörper. Für Marstacimab wurde mit Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2025 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Marstacimab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage des Dossiers ist EXPLORER8, eine komplexe, offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Der randomisierte Teil der Studie für Patienten mit Hämophilie A bestand aus zwei Armen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm 1: Kontrolle – keine Prophylaxe n= 9 - Arm 2: Concizumab n=18 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgenommen wurden Patienten ab 12 Jahren mit angeborener, schwerer Hämophilie A oder Hämophilie B.</p> <p>Daten aus dem Datenschnitt vom 12. Juli 2022 wurden publiziert [7, 8].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung ohne Hämophilie vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten. Die Mortalität wurde im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ausgewertet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>Die annualisierte Blutungsrate (ABR) wurde durch die Prophylaxe mit Concizumab signifikant gesenkt (Ratio 0,14; p < 0,0001).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Patient – Reported Outcome / Lebensqualität</p> <p>Die Daten zum Patient-Reported Outcome wurden getrennt publiziert [8] und in der Publikation gemeinsam für Patienten mit Hämophilie A und B ausgewertet. Hier wurde verschiedene Instrumente eingesetzt. Im 36-Item Short-form Health Survey (Version 2) betrug die geschätzte Behandlungsdifferenz für die Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 unter Concizumab 9,5 Punkte bzw. 0,3 Punkte in der Kontrollgruppe. Im Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults lag der geschätzte Behandlungsunterschied in Woche 24 unter Concizumab bei –18,0 Punkte im Gesamtfragebogen zur Lebensqualität und bei –16,8 Punkten für die körperliche Gesundheit. Die Aussagekraft ist durch relativ niedrige Rücklaufquoten eingeschränkt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Eine übersichtliche Zusammenstellung der unerwünschten Ereignisse findet sich in der Publikation der Gesamtstudie, hier für alle Patienten mit Hämophilie A, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
		Number of patients	Number of events	Number of events per patient-years of exposure	Number of events per 100 patient-years of exposure	
	Number of patients in safety analysis set	87 (100%)	
	Patient-years of exposure	87·0	
	Total adverse events	62 (71%)	235	2·702	270·2	
	Serious adverse events	7 (8%)	12	0·138	13·8	
	Fatal adverse events*	1 (1%)	1	0·011	1·1	
	Adverse events leading to drug discontinuation [†]	4 (5%)	6	0·069	6·9	
	Thromboembolic events [‡]	2 (2%)	4	0·046	4·6	
	Thromboembolic events after the trial restart with the new dosing regimen until confirmatory analysis cut-off	0	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="291 526 1382 742"> <tr> <td>Hypersensitivity type reactions</td> <td>0</td> <td>..</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Injection-site reactions</td> <td>11 (13%)</td> <td>13</td> <td>0·149</td> <td>14·9</td> </tr> <tr> <td>Medication errors</td> <td>1 (1%)</td> <td>2</td> <td>0·023</td> <td>2·3</td> </tr> </table> <p>Data are n (%), n, or measure. Data were collected while on concizumab treatment, including the 7 weeks of follow-up into the trial pause. Drug withdrawal means that treatment was permanently discontinued, but not necessarily that the patient withdrew from the trial. The safety analysis set comprises all patients exposed to concizumab prophylaxis (groups 1–4); group 1 data include patients who had switched to concizumab prophylaxis after 24 weeks with no prophylaxis (on-demand treatment).</p> <p>* The fatal adverse event was an intra-abdominal haemorrhage in a patient with long-standing history of hypertension.</p> <p>† These adverse events were deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and superficial vein thrombosis in one patient; acute myocardial infarction in one patient; craniocerebral injury due to a fall from stairs in one patient; cardiac failure in one patient; intra-abdominal haemorrhage in one patient; and injection-site pain in one patient.</p> <p>‡ Two patients had serious non-fatal thromboembolic events before the trial pause (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and superficial vein thrombosis in one patient and acute myocardial infarction in one patient).</p> <p>Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren SARS-CoV-2-Infektionen, ein Anstieg der Fibrin-D-Dimere und Infektionen der oberen Atemwege. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mittelschwer und wurden von den Prüfern als wahrscheinlich nicht mit Concizumab in Zusammenhang stehend bewertet.</p>				Hypersensitivity type reactions	0	Injection-site reactions	11 (13%)	13	0·149	14·9	Medication errors	1 (1%)	2	0·023	2·3	
Hypersensitivity type reactions	0																
Injection-site reactions	11 (13%)	13	0·149	14·9																
Medication errors	1 (1%)	2	0·023	2·3																

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Wiederaufnahme der Studie mit einmaliger Messung der Concizumab-Plasmakonzentration und ggf. konsekutiver Dosisanpassung wurden bis zum Cutoff-Zeitpunkt der bestätigenden Analyse keine thromboembolischen Ereignisse gemeldet.</p> <p>In der Gesamtstudie traten bei 23 (15 %) von 151 Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht, mit Ausnahme eines Ereignisses mit Schmerzen an der Injektionsstelle (mittelschwer), das zum Absetzen von Concizumab führte.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht beschränkt sich auf formale Aspekte. Er wurde ohne Beteiligung von externen Sachverständigen und von Patienten erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Concizumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Entwicklung von Concizumab beruht auf einem neuen, pathophysiologischen Konzept, das auch bereits bei der frühen Nutzenbewertung von Concizumab diskutiert wurde. Es basiert auf der Hemmung des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI), um eine Normalisierung der Thrombinbildung zu erreichen. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Studienkonzept</u></p> <p>Das Studienkonzept ist komplex und besteht aus insgesamt 4 Armen. Die Zahl randomisierter Patienten ist klein, dadurch sind die Konfidenzintervalle sehr breit. Die Kontrollgruppe erhielt keine Prophylaxe. Ein derartiges Vorgehen ist aktuell in Deutschland schwer vorstellbar und entspricht nicht den Empfehlungen der Leitlinien.</p> <p>Darüber hinaus wurde die Dosierung im Studienverlauf je nach Plasmakonzentration von Concizumab angepasst, nachdem mehrere thrombembolische Ereignisse eingetreten waren. Nach Etablierung der Maßnahmen zur Risikoreduktion traten in den Studien keine weiteren Thrombosen auf.</p> <p><u>Wirksamkeit und Sicherheit</u></p> <p>Die annualisierte Blutungsrate bei den Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern lag unter Concizumab signifikant niedriger als in der Beobachtungsgruppe. Die Verträglichkeit ist insgesamt gut,</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Concizumab (Handelsname: Alhemo).</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichende Studie für Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende Studie Explorer8 mit einem Vergleich einer Routineprophylaxe mit Concizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten vor, in der männliche Patienten ab</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Vordergrund standen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Kritisch ist die Dosierung zur Vermeidung von thrombembolischen Komplikationen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Kritisch für die Bewertung in der Versorgung im Jahr 2026 ist ein direkter Vergleich mit Faktor-VIII-Prophylaxe, mit Emicizumab oder mit Marstacimab.</p> <p>Concizumab ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel zur Vermeidung von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber einem aktiven Komparator ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.</p>	<p>einem Alter von 12 Jahren mit angeborener schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) oder mittelschwerer/schwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren eingeschlossen wurden. Die vorgelegte Studie ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe der Zusatznutzen für Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. [Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie \(bundesaerztekammer.de\)](https://www.bundesaerztekammer.de/Querschnitts-Leitlinien_Haemotherapie)
2. [Bericht des Deutschen Hämophileregisters \(DHR\) 2023/2024](#)
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: [17687129](#)
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)
6. Matino D, Acharya S, Taylor CT et al.: Efficacy and Safety of Marstacimab Prophylaxis in Hemophilia A/B With Inhibitors: Results from the Phase 3 BASIS Trial. Blood Dec 6, 2025. DOI: [10.1182/blood.2025031065](https://doi.org/10.1182/blood.2025031065)
7. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S et al.: Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Haematol 11:e891-904, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00307-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00307-7)
8. Angchaisuksiri P, von Mackensen S, Apte S et al.: Concizumab prophylaxis in people with hemophilia A or B without inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer8 study. Res Pract Throm Haemost 9:102705, 2025. DOI: [10.1016/j.rpth.2025.102705](https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102705)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Concizumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Februar 2026

von 14.48 Uhr bis 15.13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Wagenschieber

Frau Kiesel

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Dr. Dr. Bassus

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**:

Herr Prof. Dr. Eichler

Herr PD Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr PD Dr. Held

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Herr Dr. Bardinet

Frau Dr. Lade

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH**:

Herr PD Dr. Gromer

Herr Jülich

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 14:48 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit zwei Dossiers, die zusammengefasst sind, Concizumab, zum einen Dossier 1237 und zum anderen Dossier 1238, einmal Hämophilie A mit angeborenem Faktor-VIII-Mangel ohne Hemmkörper und Hämophilie B angeborener Faktor-IX-Mangel ohne Hemmkörper.

Beide Verfahren haben einer Dossierbewertung durch das IQWiG unterlegen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung vom 29. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutischer Unternehmer Novo Nordisk, als Fachgesellschaften zum einen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, als weitere pharmazeutische Unternehmer CSL Behring und Pfizer Pharma sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk Pharma müssten anwesend sein Frau Wagenschieber, Frau Kiesel, Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Dr. Dr. Bassus, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr Professor Dr. Eichler und Herr PD Dr. Klamroth, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher und Herr PD Dr. Held, für Pfizer Pharma Herr Dr. Bardinnet und Frau Dr. Lade, für CSL Behring Herr PD Dr. Gromer und Herr Jülich sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Knerr-Rupp, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Knerr-Rupp (Novo Nordisk): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich gerne die Chance nutzen und das Team von Novo Nordisk vorstellen, das heute für die Anhörung hier vertreten ist: Das sind Frau Eva Wagenschieber aus dem Bereich Market Access bei Novo Nordisk, Herr Dr. Dr. Steffen Bassus aus dem Bereich Medical Affairs Novo Nordisk und Frau Lisa Kiesel, die als externe Beraterin die Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Dr. Katrin Knerr-Rupp. Ich arbeite ebenfalls im Market Access Bereich bei Novo Nordisk und war verantwortlich für das Dossier.

Worum geht es heute? Kurz nach der Erstzulassung von Concizumab im Dezember 2024 wurde das Anwendungsgebiet bereits im August 2025 erweitert. Initial war Concizumab ausschließlich zur Routineprophylaxe bei Patienten ab zwölf Jahren mit Hämophilie A oder B jeweils mit Hemmkörpern zugelassen. Mit der Indikationserweiterung umfasst das Anwendungsgebiet nun auch Patienten ab zwölf Jahren mit schwerer Hämophilie A sowie mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B, jeweils ohne Hemmkörper. Genau um diese Patienten geht es heute.

Die Erweiterung des Anwendungsgebietes basiert ebenso wie die Erstzulassung auf dem Explorer-Studienprogramm. Das umfasst insgesamt neun klinische Studien und hat damit über 400 Patienten eingeschlossen. Eine der klinischen Studien ist die für das neue Anwendungsgebiet zulassungsbegründende und teilrandomisierte Studie Explorer8. Für Concizumab haben wir im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren

Zusatznutzen für beide Teilpopulationen beansprucht. Abgeleitet haben wir das aus den vorteilhaften und innovativen Produkteigenschaften des Wirkstoffs selbst.

Lassen Sie uns gerne gemeinsam auf die drei entscheidenden Vorteile von Concizumab blicken. Der erste Vorteil ist, dass Concizumab eine einfache und alltagstaugliche Anwendung ermöglicht. Die tägliche Gabe erfolgt subkutan, einfach und schnell mit dem vorgefüllten Multidose-Pen. Es ist kein belastender intravenöser Zugang wie bei den Faktorpräparaten nötig, keine aufwendige Vorbereitung, wie bei Emicizumab. Der Pen ist nach dem Öffnen vier Wochen bei Raumtemperatur lagerfähig und damit jederzeit verfügbar, egal ob zu Hause, unterwegs oder auf Reisen. Das ist echte Alltagstauglichkeit für den Patienten und kann die Therapietreue erhöhen.

Der zweite Vorteil wäre, dass Concizumab ohne routinemäßige Überwachung einen hohen und zuverlässigen Blutungsschutz gewährleistet. Concizumab schützt wirksam vor Blutungen ohne die Entwicklung von Hemmkörpern gegen Gerinnungsfaktoren. Das heißt, auch der Hemmkörperstatus gegen die Gerinnungsfaktoren muss nicht kontrolliert werden. Es bedarf hier keiner routinemäßigen Überwachung der Gerinnungsaktivität des Patienten, und das heißt, weniger Kontrolle, weniger Aufwand und weniger Belastung für den Patienten – ein Schritt, der die Behandlung im Vergleich zur bisherigen Therapieoption deutlich vereinfacht. Das ist ein Beitrag, der die Krankheitsbürde spürbar reduziert und die Lebensqualität nachhaltig verbessern kann.

Der dritte Vorteil von Concizumab ist, dass es unabhängig vom Hämophilie-Typ und vom Hemmkörperstatus wirkt. Das heißt, Concizumab ersetzt keine fehlenden Gerinnungsfaktoren. Es setzt an einer anderen Stelle an und blockiert den Tissue Factor Pathway. Das bedeutet, Concizumab kann sowohl unabhängig vom Typ der Hämophilie als auch vom Hemmkörperstatus zur Blutungsprophylaxe, eingesetzt werden. Das ist ein innovatives Wirkprinzip, das bisherige Barrieren überwindet, neue Behandlungsoptionen eröffnet und in der Hämophilie-Therapie bisher einmalig ist.

Außerdem möchte ich betonen, dass für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B mit einer Faktor-Restaktivität von unter 2 Prozent Concizumab die erste subkutane Therapiemöglichkeit darstellt. Für diese Patientengruppe war bisher ausschließlich eine Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten zugelassen.

Abschließend lässt sich sagen, dass Concizumab mit seinem Gerinnungsfaktor VIII und IX, der hemmkörperunabhängigen Wirkweise, dem hohen Blutungsschutz in Kombination mit dem guten Sicherheitsprofil und der einfachen subkutanen Anwendung durch den Multidose-Pen, eine Lösung bietet, die die medizinische Wirksamkeit mit praktischer Entlastung verbindet. Das ist ein Fortschritt, der nicht nur medizinisch relevant ist, sondern das Leben der Betroffenen nachhaltig erleichtert. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Knerr-Rupp, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Wer hat Fragen? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage. Sie haben keine Daten im Dossier ausgewiesen, da die zVT nicht umgesetzt ist. Können Sie etwas zu den Ergebnissen in der Studie bezogen auf die Lebensqualität sagen? Sie sagten, das ist ein riesiger Vorteil für die Patienten. Können Sie etwas dazu sagen, was da herausgekommen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Wagenschieber, bitte.

Frau Wagenschieber (Novo Nordisk): Dazu möchte ich gern etwas sagen: Es ist so, dass Concizumab laut dem EPAR durch die subkutane Darreichungsform besonders für Patienten einen Vorteil bietet, die Probleme mit den venösen Zugängen haben, und für Patienten, die in ihrer Mobilität sehr eingeschränkt sind. Die haben durch Concizumab einen einfachen Zugang zu einer suffizienten Blutungsprophylaxe.

Ich möchte hinzufügen, dass wir es in der Hämophilie mit Patienten zu tun haben, die teilweise ihr Leben lang an eine venöse Therapie gewöhnt sind und teilweise jahrzehntelang Probleme mit ihren Gelenken haben und in ihrer Mobilität eingeschränkt sind. Es ist so, dass wir trotz dieser verringerten Blutungsrate nicht innerhalb von 24 Wochen sofort Veränderungen in der Lebensqualität sehen können. Das heißt, diese Lebensqualität und die Verbesserung in der Lebensqualität lassen sich erst nach einem längeren Zeitraum adäquat bemessen und Ergebnisse zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wagenschieber. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV und Frau Groß vom GKV-SV. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich des Stellenwerts der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, insbesondere in Bezug auf die aus humanem Plasma gewonnenen Präparate und in Bezug auf Marstacimab. Vielleicht könnten Sie dazu Stellung beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Ich habe als erstes Herrn Professor Wörmann. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz an, aber in Anklang an das, was Frau Teupen gefragt hat: Aus deutscher Versorgungssicht finde ich es bedauerlich, dass hier gegen keine Prophylaxe randomisiert wurde, in dem einen Arm, der randomisiert wurde. Das ist nicht exakt das, was in Deutschland stattfindet, und reflektiert nicht komplett das, was mit Hilfe von Patient-Reported Outcome und Lebensqualität hätte erhoben werden können. Ich weiß, dass das in der Gerinnung nicht üblich ist. Deshalb sind Sie nicht die Ersten, die es anfragen. Hier merkt man trotzdem sehr deutlich, dass das für uns ein artifizielles Umfeld ist. Wir haben, glaube ich, in der Stellungnahme deutlich gemacht, dass wir auch nicht der Überzeugung sind, dass der Vergleichsarm das Richtige ist, sondern dass halbwertzeitverlängerte Präparate heute der Standard sind. Damit spiele ich elegant zu den beiden, die das jeden Tag machen, zurück, zu Herrn Klamroth und Herrn Eichler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Klamroth, bitte.

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Ich kann anfangen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ändert sich über die Jahre immer relativ schnell. Wir haben in der Hämophilie viele neue zugelassene Produkte. Wenn man heute sagen würde, dass in der Hämophilie A viele Patienten schon subkutan mit Emicizumab behandelt werden, dem bispezifischen Antikörper, und ein großer Teil mit dem halbwertzeitverlängerten Faktor-VIII-Konzentrat, wobei seit anderthalb Jahren ein halbwertzeitverlängertes Faktor-VIII-Konzentrat zugelassen ist, das man nur einmal pro Woche intravenös spritzt und das exzellente Blutungsraten hat. Das heißt in der Hämophilie-A-Therapie hat sich die Behandlung durch diese neuen zugelassenen Präparate erheblich verbessert.

Bei der Hämophilie B ist es so, dass wir schon länger halbwertzeitverlängerte Konzentrate hatten, wo man einmal pro Woche intravenös gespritzt hat, damit auch in Deutschland exzellente Blutungsraten hat, und mit Marstacimab jetzt für die Nicht-Hemmkörper-Patienten mit einer schweren Hämophilie A und B eine subkutane Therapie für die Hämophilie B vorhanden ist, sodass wir – das haben wir hier schon einmal diskutiert – für Concizumab den primären Vorteil bei einer Subpopulation gesehen haben. Das waren die Patienten mit einer Hämophilie B, die einen Antikörper gegen den Faktor IX entwickelt haben und für die es praktisch keine prophylaktische Behandlung gab.

Bei allen anderen Patienten gibt es die Studiensystematik, und da muss ich Herrn Wörmann vollkommen recht geben, nicht her, in irgendeiner Form zu sagen, das wirkt besser, schlechter oder anders als das, was wir für unsere Patienten zur Verfügung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klamroth. – Herr Eichler, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Eine Ergänzung insofern, als dass die TFPI-Inhibitoren Marstacimab und Concizumab nicht identisch sind, vor allem was die Abklingzeit angeht. Das heißt, Concizumab ist ein Antikörper, der eine relativ hohe Affinität zu seinem Zielantigen hat und in deutlich geringerer Konzentration im Plasma vorhanden ist, als es Marstacimab ist. Das hat Konsequenzen für das Switchen, wenn man von dieser Therapie zu einer Standardtherapie im Rahmen von Operationen zum Beispiel geht oder bei der Patienten ... (akustisch unverständlich). Diese zweckmäßige Vergleichstherapie für die Hämophilie-B-Patienten, also die halbwertzeitverlängerten Faktor-IX-Präparate, sind anders als diese Subkutantherapie. Wenn man sich die Belastungen des Patienten durch die Therapie anschaut, ich war in der Studie dabei gewesen, dann berichten die Patienten, dass die Concizumab-Gabe mit diesem ultradünnen Nadelpen eine erhebliche Erleichterung ist. Zweckmäßige Vergleichstherapie bezogen auf die Belastung der Patienten durch die Therapie, da kann man eigentlich die i.v.-Therapie nicht mehr heranziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Eichler. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage: Zu den aus humanem Plasma gewonnenen Präparaten haben Sie, glaube ich, sehr deutlich in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die keine Bedeutung mehr haben bzw. nicht mehr empfohlen werden. Das geht nicht so deutlich aus Ihrer mündlichen Äußerung hervor. Vielleicht sagen Sie noch etwas dazu. Was ist mit diesen aus humanem Plasma gewonnenen Präparaten?

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Wenn Sie mir erlauben, das noch zu sagen: Die mit humanem Plasma gewonnenen Präparate müssen aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit sehr viel häufiger appliziert werden und – das ist das Entscheidende – die Talspiegel, also die minimalen Aktivitäten, die man damit erreicht, liegen deutlich unter den Talspiegeln, die man mit den halbwertzeitverlängerten Faktor-IX-Produkten erreichen kann. Auch bei den Faktor-VIII-Produkten ist das der Fall.

Wir legen als Behandler großen Wert darauf, dass die Gelenkgesundheit langfristig erhalten bleibt. Wir haben gute Daten, die zeigen, dass je geringer die Talspiegel sind, je weniger Anwesenheit von therapeutischen Agents, desto schlechter ist die langfristige Prognose für die Gelenke. Deshalb sind die plasmatischen Produkte weitgehend aus der Verwendung verschwunden, weil wir damit bei den Patienten die Gelenkgesundheit nicht langfristig erhalten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Eichler. – Ich sehe keine weitere Wortmeldung bei den Klinikern. Herr Dr. Bassus von Novo Nordisk, bitte.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk): Ich wollte kurz erklären, wie es zu diesem Studiendesign kam. Novo Nordisk ist ein global agierendes Unternehmen, und die multinationale Explorer8-Studie wurde in 32 Ländern durchgeführt. In keinem der teilnehmenden Länder wird für neue Präparate in der Hämophilie von den Zulassungsbehörden eine randomisierte kontrollierte Studie gegen Faktorkonzentratprophylaxe gefordert. Novo Nordisk hat sich entschieden, die Explorer8-Studie als RCT Concizumab-Prophylaxe gegen Faktorkonzentrat-Therapie durchzuführen. Das war der Hintergrund, warum die Studie jetzt so aussieht, wie Sie sie vorliegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bassus. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Darf ich noch eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, natürlich.

Frau Bickel: Welche Bedeutung hat die Gentherapie?

Herr PD Dr. Klamroth (GTH): Das werde ich beantworten, Frau Bickel. Die Gentherapie in der Hämophilie B hat meiner Meinung nach eine Bedeutung, weil jetzt die Fünf-Jahres-Daten publiziert worden sind. Man hat bei den Patienten eine konstante Expression. Die Patienten, die in der Studie waren, bei denen es am Anfang funktioniert hat, haben auch über diese fünf Jahre eine konstante Expression gehabt. Aus der Phase-I-Studie mit dem gleichen Vektorprodukt sind Patienten, die über neun Jahre schon eine konstante Expression hatten. Die Hämophilie B, ja, ich glaube, das ist eine Alternative, aber nur für ein ausgewähltes Subset von Patienten, größer 18 Jahre alt, gesunde Leber, für die Gentherapie geeignet. Ich denke auch, dass da zwar wenige, aber immer noch einige Patienten therapiert werden und die auch weiter bekommen.

In der Hämophilie A sieht es ein wenig anders aus. Da ist die Gentherapie so, dass sie definitiv nicht so lange wirksam ist, dass sie im günstigen Fall für acht bis zehn Jahre hält, aber durchaus kürzer halten kann. Die Firma BioMarin, das haben Sie vielleicht schon gehört, möchte sich von der Gentherapie trennen. Das heißt, die Gentherapie wird im ungünstigsten Fall, falls sich kein Käufer dafür findet, für die Hämophilie A ab Sommer nicht mehr verfügbar sein, weil die Firma das nicht weiter vertreibt und wenn sie es nicht veräußern kann, den Vertrieb wahrscheinlich einstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Klamroth. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Groß, GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Meine Frage, warum keine Studie gegenüber einer Routineprophylaxe durchgeführt wurde, ist mittlerweile beantwortet worden, weil die von den Zulassungsbehörden nicht gefordert werden. Damit hat sich das erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Barnert vom IQWiG, bitte.

Frau Barnert: Ich möchte dazu auch gerne etwas fragen. Wir haben in dieser Situation oft das Problem, dass wir keine vergleichende Evidenz haben. Jetzt haben Sie eine vergleichende Evidenz vorgelegt. Wir haben eine teilrandomisierte Studie. Umso bedauerlicher ist es, dass wir hier die Daten für die Nutzenbewertung nicht heranziehen können. Auch wenn die Zulassungsbehörden das nicht empfehlen, sie verbieten nicht gegen eine Routineprophylaxe zu testen. Das ist uns auch ganz wichtig. Sie hätten hier durchaus eine Studie durchführen können. Wenn man sich ansieht, welche europäischen Länder beteiligt waren, dann waren einige europäische Länder beteiligt, wo man davon ausgehen kann, dass in diesen Ländern durchaus die Routineprophylaxe im Versorgungsstandard etabliert ist. Wir haben uns gefreut, dass wir vergleichende Evidenz haben, aber wir hätten uns noch mehr gefreut, hätten wir sie auch für die Nutzenbewertung heranziehen können. Die Zulassungsbehörde hätte das hier sicher nicht verboten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Barnert. – Möchte der pU das kommentieren? – Herr Dr. Bassus, bitte.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk): Ich kann mich nur wiederholen. Ein Unternehmen, das global agiert – und da ist der europäische Markt nur ein kleiner Teil –, orientiert sich am gesamten Weltmarkt. Wenn es dort möglich ist, was kein Nachteil ist, gegen eine On-Demand-Therapie zu vergleichen, wählt man diese Chance, um die Studie wahrscheinlich auch schneller durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Dr. Rascher. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ): Auch vonseiten der AkdÄ muss festgestellt werden, dass es sehr schade ist, dass keine Prophylaxe als Kontrollgruppe aufgeführt ist. Das hätte man

wirklich machen können. Natürlich kann man so argumentieren, aber das führt dazu, dass wir keine validen Daten für die Nutzenbewertung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Wortmeldungen oder Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich das Wort an Frau Wagenschieber, um ein Fazit aus Ihrer Sicht zu ziehen, sofern das gewünscht ist.

Frau Wagenschieber (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die heutige Diskussion. Wir möchten die Vorteile von Concizumab noch einmal klar herausstellen. Concizumab ist nicht einfach eine weitere Therapieoption, es ist ein innovatives Produkt mit Eigenschaften, die einen tatsächlichen Unterschied in der Versorgung von Menschen mit Hämophilie machen. Es ist ein Produkt, das die Therapie nachhaltig nicht nur verändern, sondern vor allem auch verbessern kann.

In der Gesamtschau sehen wir daher für beide Teilpopulationen einen klaren Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der auf der Basis der vorliegenden Evidenz zwar nicht quantifizierbar ist, aber einen Zusatznutzen, der auf der einfachen und alltagstauglichen Anwendung mit einer besonders kurzen und schmalen Nadel beruht, der auf dem zuverlässigen und hohen Blutungsschutz beruht, ohne dabei Abstriche im Sicherheitsprofil zu machen. Wir sehen einen Zusatznutzen, der auf dem innovativen Wirkmechanismus beruht, der es nicht mehr erforderlich macht, eine routinemäßige Überwachung durchzuführen.

Für Patienten mit der mittelschweren Hämophilie B mit einer Faktorrestaktivität ≤ 2 Prozent, bedeutet Concizumab die erste zugelassene subkutane Therapieoption überhaupt. Concizumab steht damit auch für Patienten mit Hämophilie A und B ohne Hemmkörper für einen echten Fortschritt in der Therapie – nicht nur medizinisch, sondern vor allen Dingen tagtäglich spürbar für die Betroffenen. – Damit danke für die konstruktive Diskussion. Wir freuen uns auf die weitere Zusammenarbeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Expertinnen und Experten. Wir werden das zu diskutieren haben. Ich beende damit diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 15:13 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-216-z Concizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Concizumab [zur Behandlung der Hämophilie A]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014
 - Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015
 - Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016
 - Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017
 - Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018
 - Damoctocog alfa pegol vom 20. Juni 2019
 - Emicizumab vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019
 - Turoctocog alfa pegol vom 6. Februar 2020
 - Valoctocogen Roxaparvovec vom 16. März 2023
 - Emicizumab vom 17. August 2023
 - Marstacimab vom 17. Juli 2025

- Arzneimittel-Richtlinie Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Blutgerinnungsfaktor VIII, plasmatisch, Gruppe 1, in Stufe 1 vom 15. Dezember 2022
 - Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2 vom 21. März 2024

	- Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (Anlage 1.2 Schwere Verlaufsformen von Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen; c) Hämophilie) in Kraft getreten am 4. Juli 2019
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Concizumab B02BX10 Alhemo	<u>neues Anwendungsgebiet:</u> „Alhemo is indicated for routine prophylaxis of bleeding in patients 12 years of age or more with: <ul style="list-style-type: none"> • severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency, FVIII <1%) without FVIII inhibitors. • moderate/severe haemophilia B (congenital factor IX deficiency, FIX ≤2%) without FIX inhibitors.“
Faktor-VIII-Präparate (rekombinante)	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Octocog alfa	Advate: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>B02BD02 z.B. Advate, Recombinate Antihämophilie Faktor, Kovaltry</p>	<p>Altersgruppen indiziert. Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. <i>[Stand FI 05/23]</i> Kovaltry: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
<p>Moroctocog alfa B02BD02 Refacto</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.</p>
<p>Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
<p>Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).</p>
<p>Damoctocog alfa pegol B02BD02 Jivi</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)</p>
<p>Turoctocog alfa pegol B02BD02 Esperoct</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)</p>
<p>Faktor-VIII-Präparate (aus humanem Plasma gewonnene)</p>	
<p>Faktor VIII B02BD02 z.B. Beriate,</p>	<p>Beriate: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. <i>[Stand FI 04/22]</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Faktor VIII SDH Intersero Haemoctin SDH IMMUNATE Octanate</p>	<p>Faktor VIII SDH Intersero: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. <i>[Stand FI 11/22]</i></p> <p>Haemoctin: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert.</p> <p>IMMUNATE: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht.</p> <p>Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert.</p>
<p>Faktor VIII B02BD06 z.B. Fanhdi, Haemate, Voncento, Wilate</p>	<p>Fanhdi: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. <i>[Stand FI 02/22]</i></p> <p>Haemate: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden.</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel).</p>
<p>Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren</p>	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Kombinationspräparate aus Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex Cofact	[...] Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex NF	[...] Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba NF	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.</p>
Weitere Arzneimittel	
Concizumab B02BX10 Alhemo	Alhemo wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Marstacimab B02BX11 Hympavzi	Hympavzi wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit: <ul style="list-style-type: none"> • schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren • schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Emicizumab B02BX06 Hemlibra	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel): <ul style="list-style-type: none">• mit Faktor-VIII-Hemmkörpern• ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit:<ul style="list-style-type: none">○ schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)○ mittelschwerer Erkrankung (FVIII \geq 1 % und \leq 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none">• bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)• bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist [...]
Valoctocogen Roxaparvovec Roctavian	ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). [Stand FI 07/23]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-216-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Concizumab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 2. September 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	22
3.4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	51
Referenzen.....	54

Abkürzungsverzeichnis

ABR	annualized bleeding rates
ABR-spo	annualized bleeding rates – spontaneous treated
ABR-tra	annualized bleeding rates – traumatic treated
AjBR	annualized joint bleeding rates
aPPC	activated prothrombin complex concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BPA	bypassing agents
BSH	British Society of Haematology
CB	Consensus based
CFC	Clotting factor concentrates
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EHL	Extended half-life
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
HRQoL	Health-related quality of life
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Index for Adults
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PUP	previously untreated patients
PwHA	People with hemophilia A
ROBIN-S	Risk of Bias in non-randomized studies – of Interventions
RR	Relatives Risiko
SHA	Severe Haemophilia A
SHL	Standard half-life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database

WFH World Federation of Hemophilia
WHO World Health Organization

1 Indikation

Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie A* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 13.08.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 348 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Olasupo OO et al., Jahr 2024 [3].

Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B (Review)

Fragestellung

To assess the effects (clinical, economic, patient-reported, and adverse outcomes) of non-clotting factor therapies for preventing bleeding and bleeding-related complications in people with congenital hemophilia A or B compared with prophylaxis with clotting factor therapies, bypassing agents, placebo, or no prophylaxis.

Methodik

Population:

- people with congenital hemophilia A or B with and without inhibitors, who were treated with non-clotting factor therapies to prevent bleeds.

Intervention:

- all studies where prophylactic non-clotting factor therapies were given in any dosage, component, route of administration, frequency, duration, or timing

Komparator:

- prophylaxis with clotting factors therapies, bypassing agents, placebo, or with one or more different prophylaxis regimens.

Endpunkte:

- Primary outcomes: Bleeding rates, HRQoL, Adverse Events
- Secondary outcomes: joint health, pain score, economic outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Syst. Recherche
- MEDLINE Ovid (Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily and MEDLINE(R) from 1946 to 16 August 2023);
- Embase Ovid (1996 to 16 August 2023);
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (www.who.int/trialsearch) (to 16 August 2023);
- ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) (to 16 August 2023).
- We explored the grey literature, including the websites of organizations such as the World Federation of Hemophilia (WFH) (www.wfh.org) and the National Hemophilia Foundation (NHF) (www.hemophilia.org). We also assessed the publications and websites of regulatory agencies such as the US Food and Drug Administration (FDA), the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias tool

- We assessed heterogeneity by the ChiV test with a P value of < 0.1 set to indicate statistical significance. We used the IV statistic to quantify the variability between studies
- Limited data precluded sensitivity analysis as planned. However, we checked the robustness of the meta-analyses by using both fixed-effect and random-effects models, and the results did not change

Ergebnisse

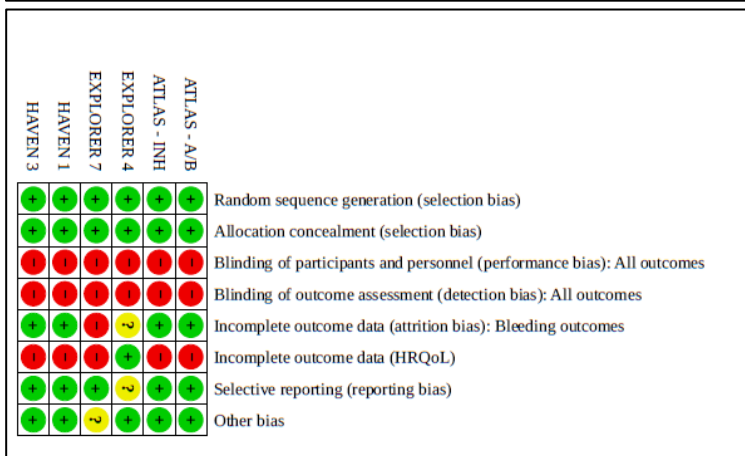
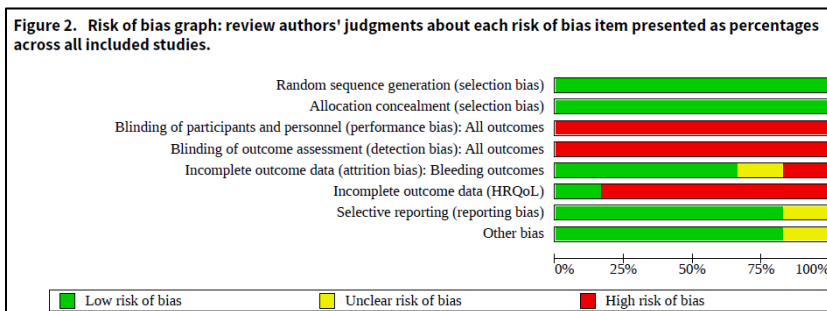
Anzahl eingeschlossener Studien (nur 1 Studie für Häm. A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren relevant):

- 6 RCTs (n=397 männliche Personen; Alter 12-75 Jahre)

Charakteristika der Population/Studien:

- open-label, parallel, multicenter RCTs (N=6)
 - ATLAS - A/B (120 participants); ATLAS - INH (57 participants); EXPLORER 4 (26 participants); EXPLORER 7 (52 participants); HAVEN 1 (53 participants); **and HAVEN 3 (89 participants)**

Qualität der Studien:



Studienergebnisse (hier nur für Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren berichtet):

Non-clotting factor prophylaxis versus on-demand therapy in people without inhibitors

Summary of findings 4. Summary of findings table - Emicuzimab 1.5 mg/kg weekly prophylaxis compared to on-demand therapy in people without inhibitors
Emicuzimab 1.5 mg/kg weekly prophylaxis compared to on-demand therapy in people without inhibitors

Patient or population: people without inhibitors
Setting: outpatient (multicenter trial in 14 countries: HAVEN 3 trial)
Intervention: Emicuzimab 1.5 mg/kg weekly prophylaxis
Comparison: on-demand therapy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with on-demand therapy	Risk with Emicuzimab 1.5 mg/kg weekly prophylaxis				
Annualized Bleeding Rate (ABR) - All treated bleeds follow-up: 12 months	The mean annualized Bleeding Rate (ABR) - All treated bleeds was 38.2	MD 36.7 lower (60.53 lower to 12.87 lower)	-	54 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^a	
Annualized joint Bleeding Rate (AjBR) follow-up: 12 months	The mean annualized joint Bleeding Rate (AjBR) was 26.5	MD 25.4 lower (45.23 lower to 5.57 lower)	-	54 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^a	
Annualized spontaneous Bleeding Rate (AsBR) follow-up: 12 months	The mean annualized spontaneous Bleeding Rate (AsBR) was 15.6	MD 14.6 lower (29.78 lower to 0.58 higher)	-	54 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^a	
Proportion of participants with zero bleeds	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	RR 19.00 (1.21 to 298.40)	54 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low ^{a,b}	
Change in Haem-A-QoL total score Scale from: 0 (better) to 100 follow-up: 25 weeks	The mean change in Haem-A-QoL total score was 13.56	MD 5.91 lower (14.89 lower to 3.07 higher)	-	47 (1 RCT)	⊕⊕⊙⊙ Low ^d	
All adverse events follow-up: 6 months	333 per 1000	943 per 1000 (490 to 1000)	RR 2.83 (1.47 to 5.47)	54 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^a	
Serious adverse events follow-up: 6 months	56 per 1000	28 per 1000 (2 to 419)	RR 0.50 (0.03 to 7.54)	54 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^a	

Summary of findings 5. Summary of findings table - Emicuzimab 3.0 mg/kg bi-weekly prophylaxis compared to on-demand therapy in people without inhibitors
Emicuzimab 3.0 mg/kg bi-weekly prophylaxis compared to on-demand therapy in people without inhibitors

Patient or population: people without inhibitors
Setting: outpatient (multicenter trial in 14 countries: HAVEN 3 trial)
Intervention: Emicuzimab 3.0 mg/kg bi-weekly prophylaxis
Comparison: on-demand therapy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with on-demand therapy	Risk with Emicuzimab 3.0 mg/kg bi-weekly prophylaxis				
Annualized Bleeding Rate (ABR) - All treated bleeds follow-up: 12 months	The mean annualized Bleeding Rate (ABR) - All treated bleeds was 51.4	MD 36.9 lower (60.67 lower to 13.13 lower)	-	53 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^a	
Annualized joint Bleeding Rate (AjBR) follow-up: 12 months	The mean annualized joint Bleeding Rate (AjBR) was 26.5	MD 25.6 lower (45.4 lower to 5.8 lower)	-	53 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊙ Moderate ^a	

Annualized spontaneous Bleeding Rate (AsBR) follow-up: 12 months	The mean annualized spontaneous Bleeding Rate (AsBR) was 15.6	MD 15.3 lower (30.46 lower to 0.14 lower)	-	53 (1 RCT)	⊖⊖⊖⊖ Moderate ^a
Proportion of participants with zero bleeds follow-up: 12 months	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)	RR 15.31 (0.96 to 242.76)	53 (1 RCT)	⊖⊖⊖⊖ Low ^{a,b}
Change in total score, Haem-A-QoL Scale from: 0 (better) to 100 follow-up: 25 weeks	The mean change in total score, Haem-A-QoL was 13.6	MD 8.56 lower (17.25 lower to 0.13 higher)	-	53 (1 RCT)	⊖⊖⊖⊖ Low ^c
All adverse events	500 per 1000	855 per 1000 (530 to 1000)	RR 1.71 (1.06 to 2.77)	53 (1 RCT)	⊖⊖⊖⊖ Moderate ^a
Serious adverse events	56 per 1000	86 per 1000 (9 to 766)	RR 1.54 (0.17 to 13.79)	53 (1 RCT)	⊖⊖⊖⊖ Moderate ^a

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

- Two trials (208 participants) compared emicizumab and fitusiran with on-demand therapy in people without inhibitors. One trial assessed two doses of emicizumab (1.5 mg/kg weekly and 3.0 mg/kg bi-weekly).
- Fitusiran 80 mg monthly, emicizumab 1.5 mg/kg/week, and emicizumab 3.0 mg/kg bi-weekly all likely resulted in a large reduction in ABR for all bleeds, all treated bleeds, and joint bleeds. AtjBR was not reduced with either of the emicizumab dosing regimens. The effect of fitusiran prophylaxis on target joint bleeds was not assessed. Spontaneous bleeds were likely reduced with fitusiran (MD -20.21, 95% CI - 32.12 to -8.30) and emicizumab 3.0 mg/kg bi-weekly (MD -15.30, 95% CI -30.46 to -0.14), but not with emicizumab 1.5 mg/kg/week (MD -14.60, 95% CI -29.78 to 0.58).
- The percentage of participants with zero bleeds was higher following emicizumab 1.5 mg/kg/week (50% versus 0%), emicizumab 3.0 mg/kg bi-weekly (40% versus 0%), and fitusiran prophylaxis (40% versus 5%) compared with on-demand therapy.
- Emicizumab 1.5 mg/kg/week did not improve Haem-A-QoL physical and total health scores, EQ-5D-5L VAS, or utility index scores (low certainty evidence) when compared with on-demand therapy at 25 weeks. Emicizumab 3.0 mg/kg bi-weekly may improve HRQoL measured by the Haem-A-QoL physical health score (MD -15.97, 95% CI -29.14 to -2.80) and EQ-5D-5L VAS (MD 9.15, 95% CI 2.05 to 16.25; 1 trial; 43 participants; low-certainty evidence).
- The risk of serious adverse events in participants without inhibitors also likely did not differ following prophylaxis with either emicizumab or fitusiran versus on-demand therapy (moderate-certainty evidence). Transient antidrug antibodies were reported in 4% (3/80) participants to fitusiran, with no observed effect on antithrombin lowering.
- A comparison of the different dosing regimens of emicizumab identified no differences in bleeding, safety, or patient-reported outcomes.
- No case of treatment-related cancer or mortality was reported in any study group. None of the included studies assessed our secondary outcomes of joint health, clinical joint function, and economic outcomes.
- None of the included studies evaluated marstacimab.

Key messages

- In people living with hemophilia A or B with or without inhibitors, non-clotting factor therapies for preventing bleeds reduced the annual bleeding rates for all bleeds, joint bleeds, and spontaneous bleeds compared with no bleed prevention. There was a significant increase in the percentage of people with zero bleeds. An improvement in well-being was also reported with non-clotting factor therapies. None of the included studies

assessed our secondary outcomes of joint health, clinical joint function, and economic outcomes.

- Overall unwanted events were increased, although severe events were comparable between non-clotting factor prophylaxis and no prophylaxis.
- Further studies are needed to establish the long-term effects of each of the non-clotting factor therapies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence from RCTs shows that prophylaxis using non-clotting factor therapies compared with on-demand treatment may reduce bleeding events, increase the percentage of individuals with zero bleeds, increase the incidence of non-serious adverse events, and improve HRQoL. Comparative assessments with other prophylaxis regimens, assessment of long-term joint outcomes, and assessment of economic outcomes will improve evidence-based decision-making for the use of these therapies in bleed prevention.

Kommentare zum Review

Es wurden nur die Ergebnisse zu PwHA ohne Inhibitoren dargestellt.

3.2 Systematische Reviews

Muniz RL et al., 2023 [2].

Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we performed a systematic review to compare the efficacy, effectiveness, and safety of emicizumab prophylaxis with FVIII or BPA prophylaxis in PwHA without or with inhibitors, respectively.

Is prophylaxis with emicizumab effective and safe, when compared to prophylaxis with FVIII or BPA, in PwHA without and with inhibitor, respectively?

Methodik

Population:

- People with hemophilia A without or with inhibitors

Intervention:

- Prophylaxis with emicizumab

Komparator:

- Prophylaxis with FVIII or bypassing agents

Endpunkte:

- Bleeding rates, quality of life, treatment discontinuation, adverse events, inhibitor and antidrug antibody developments.

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases PUBMED (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medical dataBASE), Cochrane Central, LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), and CRD (Centre for Reviews and Dissemination). The search was conducted on Aug/26/2022 and updated on Mar/16/2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE/ROBINS-I

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 10 Studien (12 Publikationen)
- 2 randomized clinical trials (Oldenburg et al., 2017 (n = 109), Mahlangu et al., 2018 (n = 152))
- 3 non-randomized clinical trials (Shima et al., 2016 (n = 18), Shima et al., 2019 (n = 13), Young et al., 2019 (n = 88), Skinner et al., 2021 (n = 176),)
- 5 observational studies (Misgav et al., 2021 (n = 17), Zharkov et al., 2023 (n = 29), Batt et al., 2022 (n = 121), Glonneger et al., 2022 (n = 13), Liu et al., 2022 (n = 13))

Charakteristika der Population/Studien:

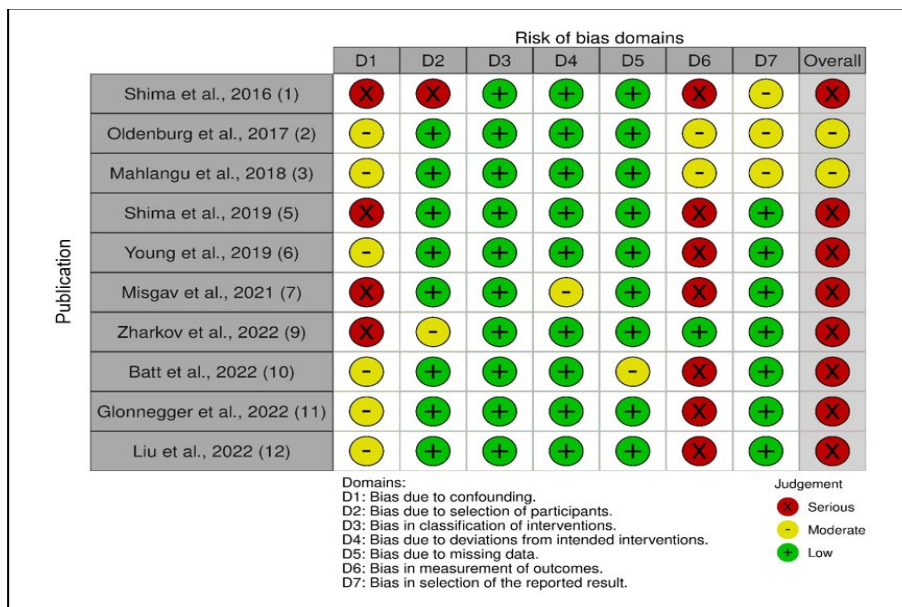
Table 1. Characteristics of the publications included in the systematic review.

First author (year of publication)	Number of centers	Study design	Population with hemophilia A	Size	Age	Follow-up	Population included in the systematic review	Funding	Ref.
Shima <i>et al.</i> (2016)	Multicentric	Open non-randomized study	Severe, without or with inhibitors	18 * Cohort 1 = 6 Cohort 2 = 6 Cohort 3 = 6	Median 30.0 years (range 12.0 to 58.0)	12 weeks	10 prior prophylaxes with BPA/FVIII*	Chugai Pharmaceutical	[28]
Oldenburg <i>et al.</i> (2017)	Multicentric	Open randomized study	Any severity, with inhibitors, age ≥12 years	109	Median 17.0 years (range 12.0 to 75.0)	≥24 weeks	24 prior prophylaxis with BPA	F. Hoffmann-La Roche	[9]
Mahlangu <i>et al.</i> (2018)	Multicentric	Open randomized study	Severe, without inhibitors	152	Median 36.0 years (range 13.0 to 68.0)	≥24 weeks	48 prior prophylaxis with FVIII	F. Hoffmann-La Roche e Chugai Pharmaceutical	[11]
Oldenburg <i>et al.</i> (2019)	Multicentric	Open randomized study	Any severity, with inhibitors, ≥ 12 years	109	Median 17.0 years (range 12.0 to 75.0)	≥24 weeks	49 prior prophylaxis with BPA	F. Hoffmann-La Roche Ltd	[30]
Shima <i>et al.</i> (2019)	Multicentric	Open non-randomized study	Any severity, without inhibitors, < 12 years weight >3 kg	13 Q2W = 6 Q4W = 7	Q2W: Median 6.6 years (range 1.5 to 10.7) Q4W: Median 4.1 years (range 0.3 to 8.1)	≥24 weeks	12 prior prophylaxis with FVIII	Chugai Pharmaceutical	[29]
Young <i>et al.</i> (2019)	Multicentric	Open non-randomized study	Any severity, with inhibitors, children	88	Median 6.0 years (range 1.0 to 15.0)	≥52 weeks	18 prior prophylaxis with BPA	F. Hoffmann-La Roche e Chugai Pharmaceutical	[10]
Misgav <i>et al.</i> (2021)	Single center	Prospective cohort	Severe, with inhibitors, > 50 years	17	Median 62.4 years (IQR 51.5 to 77.1)	400 days (range 89 to 809, IQR 211 to 479)	17 prior prophylaxes with FVIII/BPA	F. Hoffmann-La Roche	[15]
Skinner <i>et al.</i> (2021)	Multicentric	HAVEN 3: open randomized study HAVEN 4: open non-randomized study	Severe, without inhibitors	176	Median 39.0 years (range 19.0 to 77.0)	73 weeks	76 prior prophylaxes with FVIII/BPA	F. Hoffmann-La Roche e Chugai Pharmaceutical	[29]
Zharkov <i>et al.</i> (2022)	Multicentric	Retrospective cohort	Severe, with inhibitors, children	29	Median 5.0 years (IQR 0.9 to 14.0)	NR	29 prior prophylaxis with BPA	No funding	[16]
Batt <i>et al.</i> (2022)	Multicentric	Retrospective cohort	Without inhibitors	121	Median 25.9 years (range 13.0 to 38.0)	Mean 1.1 years (SD 0.4)	121 prior prophylaxis with FVIII	Takeda	[18]
Glonneger <i>et al.</i> (2022)	Single center	Retrospective cohort	Any severity, without or with inhibitors, children	13	5.3 years (range 0.3 to 17.5)	Median 23.8 months (range 0.7 to 40.0)	10 prior prophylaxes with FVIII/BPA	No funding	[17]
Liu <i>et al.</i> (2022)	Single center	Retrospective cohort	Moderate or severe, without or with inhibitors, children	13	Mean: 4.6 years	≥24 weeks	6 prior prophylaxes with FVIII/BPA	No funding	[19]

BPA: bypassing agents; FVIII: factor VIII; IQR: interquartile range; NR: not reported PwHA: people with hemophilia A; Q2W: every two weeks; Q4W: every four weeks; Ref.: references SD: standard deviation.
*Cohort 1 = 2 PwHA underwent prior prophylaxis with FVIII, Cohort 2 = 2 PwHA underwent prior prophylaxis with FVIII, Cohort 3 = 3 PwHA underwent prior prophylaxis with FVIII and 3 PwHA underwent prior prophylaxis with BPA.

Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1 – Risk of bias assessment of annualized bleeding rates for treated (total, spontaneous, and traumatic) bleeding events



Supplementary Figure 2 – Risk of bias assessment of people with hemophilia A and zero bleed

Publication	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Shima et al., 2016 (1)	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Oldenburg et al., 2017 (2)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Mahlangu et al., 2018 (3)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Shima et al., 2019 (5)	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Young et al., 2019 (6)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Misgav et al., 2021(7)	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Zharkov et al., 2022 (9)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Glonnegger et al., 2022 (11)	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Liu et al., 2023 (12)	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ Serious
⊖ Moderate
⊕ Low

Studienergebnisse:

- Among PwHA without inhibitors (7 publications, n = 208), emicizumab prophylaxis reduced ABR-all compared to FVIII prophylaxis (SMD -0.6 [95%IC -1.0 to -0.2], p-value = 0.0002; I² = 46%, p-value = 0.07) (Figure 1). In the subgroup analysis, the reduction in ABR-all during emicizumab prophylaxis, relative to FVIII prophylaxis, was demonstrated both in interventional (SMD -0.6 [95%CI -1.0 to -0.3]; p-value = 0.0007; I² = 0%, p-value = 0.71) [11,28,29] and observational studies (SMD -0.7 [95%CI -1.4 to 0.1], p-value = 0.07; I² = 62%, p-value = 0.05)

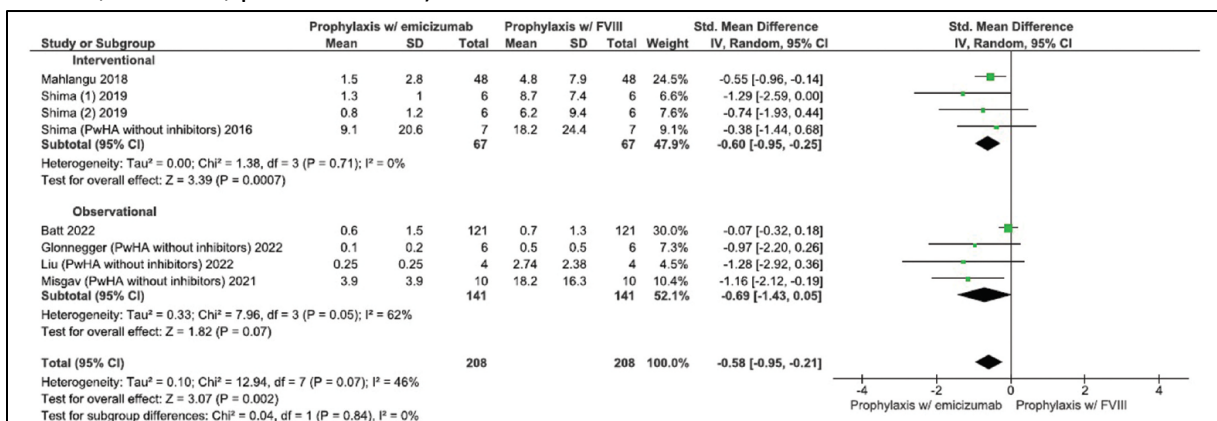


Figure 1. Annualized bleeding rates for total treated bleeding events in people with hemophilia A without inhibitor.

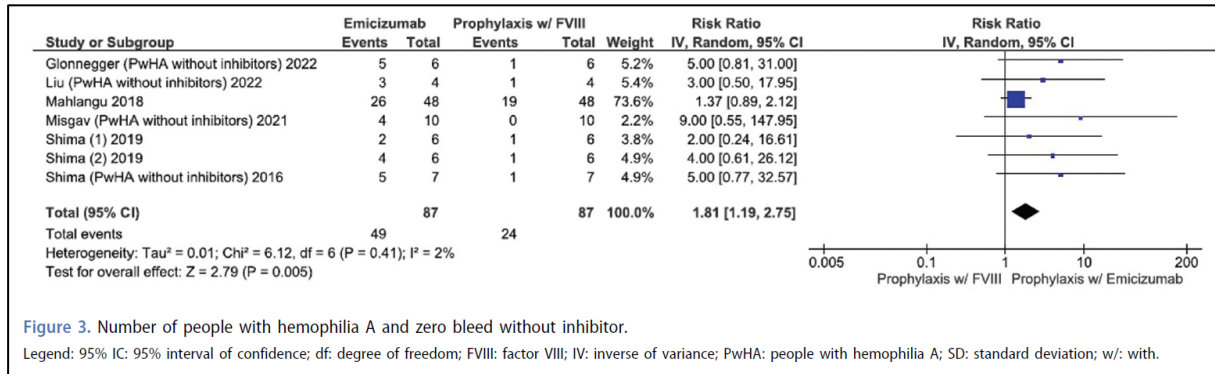
Shima (1): emicizumab 3 mg/kg, every two weeks. Shima (2): emicizumab 6 mg/kg, every four weeks.

Legend: 95% CI: 95% interval of confidence; BPA: bypassing agents; df: degree of freedom; FVIII: factor VIII; IV: inverse of variance; PwHA: people with hemophilia A; SD: standard deviation; w/: with.

- Among PwHA without inhibitors, we also performed the meta-analysis for ABR-spo (3 publications, n = 131) [17–19] and ABR-tra (2 publications, n = 127) [17,18]. Prophylaxis with emicizumab, in relation to FVIII prophylaxis, reduced both ABRspo (SMD -0.4 [95%CI -1.6 to 0.7], p-value = 0.45; I² = 55%, p-value = 0.14), as ABR-tra (SMD = -0.2 [95%CI -0.4 to 0.1], p-value = 0.18; I² = 0%, p-value = 0.58).
- Although there were results specifically describing the effects of emicizumab prophylaxis on ABR-spo and ABR-tra, in relation to prophylaxis with BPA, it was not

possible to measure the effect estimate, as there was no bleed during prophylaxis with emicizumab.

- Emicizumab prophylaxis in PwHA without inhibitors was associated with an RR of 1.8 (95%CI 1.2 to 2.8, p-value = 0.005; $I^2 = 2\%$, p-value = 0.41) of zero-bleed in relation to prophylaxis with FVIII (6 publications, n = 87) [11,15,17,19,28,29] (Figure 3).



Other outcomes:

- However, individual results suggested that emicizumab prophylaxis improved the quality of life of PwHA compared to prior prophylaxis. This improvement occurred both in PwHA without and with inhibitors [30,31].
- The frequencies of treatment discontinuation and adverse events during prophylaxis with FVIII or BPA were not reported. Therefore, it was not possible to perform a comparative analysis between emicizumab prophylaxis and FVIII or BPA prophylaxis. Treatment discontinuations reported during emicizumab prophylaxis occurred in 1.9% of the PwHA (n = 7/351) and were associated with the occurrence of adverse events [9,11,15–17,28,29].
- A total of 8 publications reported the occurrence of 1,635 adverse events. Most of them were non-serious and 49 (3.0%) were classified as serious. The most frequent adverse event was reaction at the injection site. Thromboembolic events and thrombotic microangiopathy related to emicizumab prophylaxis were considered severe (5 events) [9].
- One death was reported in a PwHA who received aPCC during emicizumab prophylaxis to treat rectal hemorrhages. This participant developed thrombotic microangiopathy that resolved before death. The described reason for death was related to the severity of the hemorrhage.

Table 2. Certainty of evidence assessment (GRADE).

Certainty assessment							Number of participants		Effect Absolut (95% CI)	Certainty	Importance
Number of publications	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prophylaxis with emicizumab	Prophylaxes with FVIII or BPA			
Annualized bleeding rate for total treated bleeding events – people with hemophilia A without inhibitors											
7	Observational Study	Very Serious*	Serious [†]	Not serious	Serious*	None	330	330	SMD –0.6 (–1.0 to –0.3)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
Annualized bleeding rate for total treated bleeding events – people with hemophilia A with inhibitors											
7	Observational Study	Very Serious*	Serious [§]	Not serious	Serious	None	79	79	SMD –1.7 (–2.4 to –0.9)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
Annualized bleeding rate for treated spontaneous bleeding events – people with hemophilia A without inhibitors											
3	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Serious [¶]	None	131	131	SMD –0.4 (–1.6 to 0.7)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
Annualized bleeding rate for treated traumatic bleeding events – people with hemophilia A without inhibitors											
2	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Serious**	None	127	127	SMD –0.2 (–0.4 to 0.1)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
Number of people with hemophilia A and zero bleed – people with hemophilia A without inhibitors											
6	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Not serious	Strong Association	87	87	RR 1.81 (1.19 to 2.75)	⊕○○○ Low	CRITICAL
Number of people with hemophilia A and zero bleed – people with hemophilia A with inhibitors											
7	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Not serious	Strong Association	79	79	RR 4.85 (2.35 to 10.00)	⊕○○○ Low	CRITICAL
Quality of life											
2	Observational Study	Very serious ^{††}	Serious ^{‡‡}	Not serious	Serious	None	By the difference in the total score of the Haem-A-QoL tool, an improvement in quality of life was observed from prior prophylaxis compared to emicizumab prophylaxis in Oldenburg et al. (2019), from 49.4 (95%CI 40.4 to 8.4) to 22.5 (95%CI 11.9 to 33.0), respectively. In Skinner et al. (2021), from 31.62 (95%CI 27.0 to 35.9) to 23.36 (95%CI 19.5 to 27.7), respectively.		⊕○○○ Very low	CRITICAL	
Treatment discontinuation											
7	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Serious ^{§§}	None	We found 7 (1.4%) emicizumab treatment discontinuations among 499 PwHA. The treatment discontinuations were associated with adverse events, including the development of antidrug antibody.		⊕○○○ Very low	IMPORTANT	
Adverse events											
6	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Serious ^{§§}	None	The most common adverse event was injection site reaction. Thrombosis and thrombotic microangiopathy were associated with the use of the partially activated prothrombin complex simultaneously with emicizumab, in Oldenburg et al. (2017).		⊕○○○ Very low	CRITICAL	

(Continued)
Table 2. (Continued).

Certainty assessment							Number of participants		Effect Absolut (95% CI)	Certainty	Importance
Number of publications	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prophylaxis with emicizumab	Prophylaxes with FVIII or BPA			
Development of inhibitors											
2	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Serious ^{§§}	None	Among PwHA who did not have inhibitors at the baseline of the studies, the development of inhibitors resulting from episodic treatment with FVIII was not observed.		⊕○○○ Very low	CRITICAL	
Development of antidrug antibody											
5	Observational Study	Very Serious*	Not serious	Not serious	Serious ^{§§}	None	The development of antidrug antibodies was observed in 4 PwHA (Young et al. (2019))		⊕○○○ Very low	IMPORTANT	

*Most studies evaluated are at risk of critical bias due to confoundings that were not controlled, and the measurement of the outcome performed in different ways between the intervention and the comparator.

†. Considerable heterogeneity among publications ($I^2 = 42\%$, p -value = 0.07) may be due to the characteristics of participants (e.g. age and severity of the disease) and the follow-up duration.

‡. Small population size leading to wide confidence intervals in relation to the magnitude of the effect. According to Cohen's effect size, the confidence interval comprehends a small and large effect size (from –0.3 to –0.8).

§. Considerable heterogeneity among publications ($I^2 = 55\%$, p -value = 0.06) may be due to the characteristics of participants (e.g. age and severity of the disease) and the follow-up duration.

||. Small population size leading to wide confidence intervals in relation to the magnitude of the effect. However, according to Cohen's effect size, the confidence interval comprehends a large effect size (from –2.4 to –0.9).

¶. Confidence interval includes null effect line.

** According to Cohen's effect size, the confidence interval comprehends a small and moderate effect size (from –0.1 to –0.5).

†† The study has a serious risk of bias due to lack of blinding to assess a participant-reported outcome. The populations and instruments used between the studies are different, which represents heterogeneity.

‡‡ The study populations have differences between themselves, such as the presence of people with or without inhibitors.

§§ Small population size (number of participants < 400).

95%CI: 95% confidence interval; BPA = bypassing agent; FVIII: factor VIII; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults;

Haemo-QoL: Haemophilia-specific Quality of Life Assessment for Children and Adolescents Short Form; PwHA: people with hemophilia A; RR: relative risk; SD: standard deviation; SMD: standard mean difference.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence presented in this systematic review suggests that emicizumab prophylaxis reduces bleeding episodes in PwHA without or with inhibitors more effectively than prophylaxis with FVIII or BPA, respectively. Despite previous reports of serious adverse events, currently, emicizumab prophylaxis seems to have a safer profile. Nonetheless, such evidence has limitations that imply uncertainties about the extent of the effect of emicizumab.

Kommentare zum Review

Es wurden nur die Ergebnisse zu PwHA ohne Inhibitoren dargestellt.

Tice JA et al., 2022 [6].

Updated July 26, 2024

Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A:

Effectiveness and Value

Fragestellung

- We reviewed the clinical effectiveness of etranacogene dezaparvovec compared with prophylaxis using factor IX preparations in adults eligible for factor prophylaxis. Hemophilia A
- We updated our prior review of the clinical effectiveness of valoctocogene roxaparvovec in adults eligible for factor prophylaxis compared with both factor VIII prophylaxis and emicizumab. In ICER's 2020 review, the evidence on the success rate, initial levels of factor achieved, and duration of benefit were limited because the valoctocogene roxaparvovec Phase 3 trial (GENEr8-1) data had only short follow-up data available for review.

Methodik

Population:

- adults ≥ 18 years of age with hemophilia B or A without inhibitors who would be appropriate for routine prophylaxis with factor replacement.

Intervention:

- Etranacogene dezaparvovec for hemophilia B
- Valoctocogene roxaparvovec for hemophilia A

Komparator:

- We compared etranacogene dezaparvovec to factor IX prophylaxis. We compared valoctocogene roxaparvovec to factor VIII prophylaxis and emicizumab specifically.

Endpunkte:

- frequency of bleeds, factor activity level, duration of expression, chronic pain, mental health status, and utilization of the healthcare system (direct costs)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Cochrane Central Register of Controlled Trials for relevant studies. Each search was limited to English-language studies of human subjects and excluded articles indexed as guidelines, letters, editorials, narrative reviews, case reports, or news items. Search last ran on October 03, 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Because included studies were non-randomized and did not have a placebo or control arm, we did not assign any quality ratings. The limitations, uncertainties, and gaps in evidence of these trials are discussed in the Uncertainty and Controversies section.

Ergebnisse (hier nur für Hämophilie A berichtet):

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N = 3 trials, N = 1 observational study
- The evidence informing this section of the review was derived from two valoctocogene roxaparvovec trials (GENEr8-1 (n = 134), BMN 270-201 (n = 15)), one emicizumab trial (HAVEN 3 (n = 152)), and one emicizumab observational study.
- A total of 7 references were retrieved for valoctocogene roxaparvovec and 6 references²¹⁻²⁶ were obtained for emicizumab. A total of 7 references were retrieved for valoctocogene roxaparvovec and 6 references were obtained for emicizumab.

Charakteristika der Population:

Valoctocogene roxaparvovec for Hemophilia A			
GENEr8-1 Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene	PHASE 3 Open label, multi-center, single-arm, single-dose Dose: 6x10 ¹³ vg/kg	Inclusions - Males ages ≥18 years - Hemophilia A and residual FVIII levels ≤ 1 IU/dL as evidenced by medical history - Prophylactic FVIII replacement therapy for ≥12 months	Primary - Factor VIII activity [52 weeks] Secondary - Utilization of exogenous Factor VIII replacement therapy [52 weeks]
Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301)	N = 134	prior to study entry - Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 exposure days. - No history of a detectable FVIII inhibitor or current inhibitors ≥ 0.6 Bethesda Units/mL Exclusions - Detectable pre-existing antibodies to the AAV5 capsid. - Active HIV, chronic or active hepatitis B, active hepatitis C - Active malignancy, except non-melanoma skin cancer, or history of hepatic malignancy.	- Annualized number of bleeding episodes requiring Factor VIII replacement treatment [52 weeks]
BMN 270-201 Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients (270-201)	PHASE 1/2 Open label, single-arm, dose-escalation Dose: 6x10 ¹³ vg/kg and 4x10 ¹³ vg/kg N = 15*	Inclusions - Males ages ≥18 years - Established severe Hemophilia A (FVIII level ≤1 IU/dL) - Treated/exposed to FVIII concentrates or cryoprecipitate for a minimum of 150 exposure days - ≥12 bleeding episodes for patients on on-demand FVIII replacement therapy over the previous 12 months - No history of inhibitor, or >0.6 Bethesda Units Exclusions - Detectable pre-existing immunity to the AAV5 capsid as measured by AAV5 transduction inhibition or AAV5 total antibodies - Immunosuppressive disorder or active chronic infection including hepatitis B, hepatitis C, HIV - Significant liver dysfunction as defined by abnormal elevation of liver function tests	Primary - Treatment-related adverse events [85 Months] - Dose of AAV5-hFVIII-SQ required to achieve Factor VIII ≥5% of normal activity (>5 IU/dL) [85 months] Secondary - Immune response [85 Months] - Frequency of FVIII replacement therapy [85 months] - Number of bleeding episodes requiring treatment [85 months]
Emicizumab for Hemophilia A			
HAVEN 3 A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors (HAVEN 3)	PHASE 3 Randomized, open-label, multi-center, multi-dose Dose: 1.5 mg/kg/week and 3 mg/kg/2 weeks N = 152	Inclusions - Ages ≥12 years - Severe congenital hemophilia A - Documented use of FVIII treatment and number of bleeding episodes in last 6 months Exclusions - Inherited or acquired bleeding disorder other than hemophilia A - Previous or current treatment for thromboembolic disease or signs of thromboembolic disease	Primary - Annualized bleeding rate for treated bleeds [24 weeks] Secondary - Annualized bleeding rate for other types of bleeds - Health-related quality of life
		- Known HIV infection with cluster of differentiation 4 count <200 cells per microliter within 24 weeks prior to screening. - Use of systemic immunomodulators at enrollment or planned use during the study	

Information from clinicaltrials.gov

*Only including data on 7 patients in the 6x10¹³ vg/kg cohort

gc: genome copies, HIV: human immunodeficiency virus, IU/dL: international units per deciliter, kg: kilograms, mg: milligram, N: total number, vg: vector genomes

Qualität der Studien:

- Because included studies were non-randomized and did not have a placebo or control arm, we did not assign any quality ratings. The limitations, uncertainties, and gaps in evidence of these trials are discussed in the Uncertainty and Controversies section.

Studienergebnisse (hier nur für Hämophilie A berichtet):

Clinical Benefits

Valoctocogene Roxaparvovec

- As in people with hemophilia B, the primary benefit from gene therapy for people with hemophilia A is a reduction in the ABR over time. The bleeding rates reported in the GENEr8-1 trial reflect the change from baseline ABR during the 6 month run in phase when patients were on factor VIII prophylaxis.¹⁷ All of the reductions were clinically and statistically significant.

Table 3.4. Annualized Bleeding Rates in the GENER8-1 Trial

Bleed Type	Relative Risk Reduction*
Treated Joint Bleeds	84%
Treated Bleeds	85%
All Bleeds	NR

* Comparing annualized bleeding rate following gene therapy to the annualized bleeding rate for the same patients on factor prophylaxis prior to gene therapy

- A secondary, but important benefit of gene therapy is freedom from the need to inject factor VIII into a vein one or more times a week.
 - In the GENER8-1 trial, 16 participants (12.1%) had factor VIII levels < 5 IU/dL and 12 participants (9.1%) had levels < 3 IU/dL.¹⁷ In the 2 year follow-up reported in July 2022, 5 of 31 patients with factor VIII level < 5 IU/dL had resumed prophylaxis and 1 participant with a factor VIII level > 5 IU/dL had resumed prophylaxis.¹⁸ There are concerns about the variability in the response to gene therapy and the duration of benefit. As can be seen in Table 3.5, the factor levels in the blood six months after gene therapy varied widely with the interquartile range going from 11.2 to 55 IU/dL with 12 patients as noted above having undetectable factor VIII. The factor VIII levels appear to decline markedly over time (Table 3.5). Factor VIII levels continued to decline in the small subset of patients with at least 3 years follow-up (n=7) in the GENER8-1 trial¹⁷ and in the 7 patients with 5 years follow-up in the phase 1/2 trial.³⁰

Table 3.5. Factor Activity Over Time in the GENER8-1 Trial

	Month	
	12	24
Factor Activity, IU/dL Mean (interquartile range)	42.2 (11.2-55.0)	24.2 (6.4-28.6)

- Treatment with valoctocogene roxaparvovec resulted in an improvement in quality of life on the Haemo-QoL-A questionnaire (total score improvement of 6.4 points at one year, $p < 0.0001$).²⁰

Emicizumab

- Emicizumab was reviewed in detail in ICER's 2020 review of therapies for hemophilia A.³¹ In this review, we are highlighting Group D in the report of the pivotal HAVEN 3 trial²² because the investigators collected bleeding rates for patients on an adequate dose of factor VIII for at least 24 weeks prior to starting emicizumab in adult patients without inhibitors. This allows for pre-post treatment comparisons of bleeding rates similar to the analyses done for valoctocogene roxaparvovec in the GENER8-1 trial.
- Compared with the period on prophylaxis, patients on emicizumab had a 68% reduction in treated bleeds and a 63% reduction in all bleeds. The relative rates of treated joint bleeds were not reported. A real world observational study of emicizumab in the United Kingdom confirmed prolonged, stable reductions in bleeding rates.

Table 3.6. Annualized Bleeding Rates in Group D of the HAVEN 3 Trial

Bleed Type	Relative Risk Reduction*
Treated Joint Bleeds	NR
Treated Bleeds	68%
All Bleeds	63%

* Comparing annualized bleeding rate on emicizumab to the annualized bleeding rate for the same patients on factor prophylaxis prior to starting emicizumab

- Haem-A-QoL results were not reported for Group D, but overall in the HAVEN 3 trial, the total score improved by 11.8 points²⁵ and 98% of patients in group D preferred emicizumab to factor VIII prophylaxis.

Harms

Valoctocogene Roxaparvovec

- The most significant harm following treatment with valoctocogene roxaparvovec was liver enzyme elevation requiring treatment with corticosteroids (n=106, 79.1%).¹⁸ The mean duration of corticosteroid treatment was 34.7 weeks. Adverse effects due to corticosteroids included acne, insomnia, Cushing's syndrome, and weight gain including 3 serious adverse events (2.2%). A total of 17.9% of participants had serious adverse events. Common adverse events included headaches (41%), nausea (38%), arthralgia (40%) and fatigue (30%)¹⁸.
 - In the phase 1/2 trial there was one grade 2 acinar cell carcinoma of the parotid gland assessed as not related to valoctocogene roxaparvovec by vector integration site analyses.³⁰
 - In the phase 3 GENE8-1 trial, one patient was diagnosed with acute lymphoblastic leukemia 3 years after receiving gene therapy, though not thought to be due to the therapy.³²

Emicizumab

- In brief, in Group D 12.7% of patients experienced serious adverse events and there were no deaths. Common adverse events included injection site reactions (32%), arthralgias (22%), nasopharyngitis (16%), and headaches (13%).²²

Uncertainty and Controversies

- There are similar concerns about the evidence base for valoctocogene roxaparvovec as there were when ICER last reviewed the therapy. As with etranacogene dezaparvovec, the trials use a single arm design and are relatively small, particularly when looking at follow-up beyond two years. The data from the GENE8-1 trial are now mature and demonstrate short term benefits, but also confirm a significant decline in factor VIII levels over time. Valoctocogene roxaparvovec is unlikely to represent a long-term cure for hemophilia A. Finally, the long-term impact of the therapy on liver function and the potential for oncogenesis remain a concern.
- There are also no head-to-head data comparing valoctocogene roxaparvovec to emicizumab, which is gradually replacing factor VIII prophylaxis as the standard therapy for treating children and adults with hemophilia A. Thus, it is challenging to assess the comparative effectiveness of these two therapies in adults.

Table 3.7. Evidence Ratings

Treatment	Comparator	Evidence Rating
Adults with Hemophilia B who Require Factor IX Prophylaxis		
Etranacogene Dezaparvovec	Factor Prophylaxis	B+
Adults with Hemophilia A who Require Factor VIII Prophylaxis		
Valoctocogene Roxaparvovec	Emicizumab	I
Valoctocogene Roxaparvovec	Factor Prophylaxis	C++



CTAF Votes

Table 3.8. CTAF Votes on Comparative Clinical Effectiveness Questions

Question	Yes	No
Patient Population for Question 1: Adults \geq 18 years of age with hemophilia B without inhibitors who would be appropriate for routine prophylaxis with factor replacement. Is the evidence adequate to demonstrate that the net health benefit of etranocogene dezaparvovec is superior to that provided by prophylaxis with Factor IX?	10	2
Patient Population for Question 2-3: Adults \geq 18 years of age with hemophilia A without inhibitors who would be appropriate for routine prophylaxis with factor replacement. Is the evidence adequate to demonstrate that the net health benefit of valoctocogene roxaparvovec is superior to that provided by prophylaxis with Factor VIII?	11	2
Is the evidence adequate to distinguish the net health benefit between valoctocogene roxaparvovec and prophylaxis emicizumab?	0	13

A majority of the panel voted that the evidence is adequate to demonstrate that the net health benefit of etranocogene dezaparvovec is superior to prophylaxis with Factor IX. While it was acknowledged that etranocogene dezaparvovec does not show significant bleeding rate reductions, there is clinical benefit in being a less burdensome treatment. The panel expressed some hesitancy regarding etranocogene dezaparvovec's small, single-arm trial which was only tested in adults. The relatively modest harms of etranocogene dezaparvovec were also taken into account.

A majority of the panel voted that the evidence is adequate to demonstrate that the net health benefit of valoctocogene roxaparvovec is superior to prophylaxis with Factor VIII. Although valoctocogene roxaparvovec showed initial liver toxicity and increased rates of adverse events such as headaches, nausea, and fatigue, there is a clear benefit from bleed reductions. The severity of hemophilia A and therefore the potential for quality of life benefits for this population were also considered.

The panel voted unanimously that the evidence is not adequate to distinguish the net health benefit between valoctocogene roxaparvovec and prophylaxis emicizumab, acknowledging that there is no way to compare the patient populations of the two therapies. Due to differences in each study there were no meaningful recommendations found by the panel.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Valoctocogene Roxaparvovec Compared with Emicizumab in Adults with Hemophilia A

- There is no direct evidence comparing valoctocogene roxaparvovec with emicizumab. Indirect evidence suggests that the short-term reduction in bleeding rates compared with factor prophylaxis with valoctocogene roxaparvovec is at least as great as that observed with emicizumab compared with factor prophylaxis. However, differences in the patient populations studied in the trials could be responsible for the observed benefits. Furthermore, there are clear initial adverse events with valoctocogene roxaparvovec (high risk of elevated liver enzymes requiring prolonged corticosteroid therapy). Because of the uncontrolled study design, small numbers of patients studied and relatively short

follow-up, there is still considerable uncertainty about the long-term net benefits of etranacogene dezaparvovec compared with factor IX prophylaxis. In particular, there are uncertainties about the long-term impact of the therapy on liver function and the risk for hepatocellular carcinoma. Finally, as factor levels have been observed to decline over time, the benefits of valoctocogene roxaparvovec could be relatively short-lived. The lack of direct data comparing the two therapies, the small number of treated patients, and the modest long-term follow-up leave considerable uncertainty about the net health benefits. Thus, we conclude that there is low certainty about the net health benefit (I) for valoctocogene roxaparvovec compared with emicizumab.

Valoctocogene Roxaparvovec Compared with Factor VIII Prophylaxis in Adults with Hemophilia A

- In ICER's 2020 review of valoctocogene roxaparvovec compared with factor VIII prophylaxis, we gave valoctocogene roxaparvovec a C++ rating. It is now clear that some patients get a significant benefit, while others get minimal to no benefit from valoctocogene roxaparvovec. Because of the uncontrolled study design, small numbers of patients studied and relatively short follow-up, there is still considerable uncertainty about the long-term net benefits of etranacogene dezaparvovec compared with factor IX prophylaxis. In particular, there are uncertainties about the long-term impact of the therapy on liver function and the risk for hepatocellular carcinoma. Finally, as factor levels have been observed to decline over time, the benefits of valoctocogene roxaparvovec could be relatively short-lived. Thus, we conclude that there is moderate certainty of a comparable, small, or substantial health benefit with high certainty of at least a comparable net health benefit (C++) for valoctocogene roxaparvovec compared with factor VIII prophylaxis.

Table 3.7. Evidence Ratings

Treatment	Comparator	Evidence Rating
Adults with Hemophilia B who Require Factor IX Prophylaxis		
Etranacogene Dezaparvovec	Factor Prophylaxis	B+
Adults with Hemophilia A who Require Factor VIII Prophylaxis		
Valoctocogene Roxaparvovec	Emicizumab	I
Valoctocogene Roxaparvovec	Factor Prophylaxis	C++

Kommentare zum Review

- Trotz ausgeschriebenen Empfehlungen, unter SR verortet, da primär SR- als LL-Niveau.
- Keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien geplant
- Suchzeitraum der Recherche nicht angegeben
- Extrahierung dieses SR erfolgte aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden AWG
- Keine vergleichende Untersuchung in Valoctocogene Roxaparvovec trials: Beinhaltet nur single-arm, open label Studien

3.3 Leitlinien

Rezende SM et al., 2024 [4].

International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology

Zielsetzung/Fragestellung

This evidence-based clinical practice guideline from the International Society on Thrombosis and Haemostasis aims to provide an overview of evidence and support patients, caregivers, hematologists, pediatricians, other clinicians, researchers, and stakeholders in treatment decisions about congenital hemophilia A and B.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Behandlung im vorliegenden AWG, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft teilweise zu** (keine Details zur systematischen Suche/Auswahl der Evidenz genannt, Suchzeitraum)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **trifft teilweise zu** (erwähnt aber nicht spezifiziert)

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic search of the relevant evidence
- Keine Angaben zum Suchzeitraum

LoE/GoR

- GRADE und the Guideline International Network McMaster Guideline Development Checklist

Sonstige methodische Hinweise

- /

Unterüberschrift

Empfehlung 1 (strong recommendation)

Q1. Should prophylaxis versus on-demand treatment be used in individuals with severe and moderately-severe hemophilia A without inhibitors?

<p style="text-align: center;">Strong Recommendation</p> <p style="text-align: center;">●●●○</p> <p style="text-align: center;">Moderate certainty</p>	<p>In individuals with severe and moderately-severe hemophilia A without inhibitors, the ISTH Hemophilia Guideline Panel recommends prophylaxis over episodic treatment of bleeding events.</p> <p>Remarks: The use of prophylaxis has a large benefit in reducing the risk of bleeding with minimal adverse events. Cost and access to prophylactic concentrates remain the main barriers for implementation of this recommendation. Increased uptake and adherence to prophylaxis in disadvantaged populations may help reduce current health equity gaps. This recommendation may apply to patients with hemophilia A with a severe bleeding phenotype even when they have factor VIII plasma levels ≥ 2 IU/dL.</p>
--	--

Summary of Findings Table

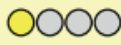
Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate	3 RCTs (n=234)	MD 31 fewer (from 12 to 50 fewer)	MODERATE due to imprecision
Annualized joint bleeding rate	3 RCTs (n=234)	MD 22 fewer (from 3 to 40 fewer)	VERY-LOW due to imprecision and inconsistency

Footnotes:

- a. In the outcome annualized bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 1 level due to serious imprecision: effect estimates are based in a relatively small number of patients.
- b. In the outcome annualized joint bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 2 decision thresholds; and 1 additional level due to serious inconsistency: in one trial a moderate effect was observed, while on the other two the effect was large.
- c. Decision thresholds based on standardized mean differences observed on the comparison prophylaxis versus on-demand. Annualized bleeding rate T trivial/small=2 bleeding events; T small/moderate=6 bleeding events; T moderate/large=9 bleeding events. Annualized joint bleeding rate T trivial/small=1 joint bleeding event; T small/moderate=4 joint bleeding events; T moderate/large= 6 joint bleeding events.

Empfehlung 2 (conditional recommendation)

Q2. Should prophylaxis with emicizumab versus factor VIII concentrates be used in individuals with severe and moderately severe hemophilia A without inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe and moderately-severe hemophilia A without inhibitors, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests either prophylaxis with emicizumab or prophylaxis with factor VIII concentrates.</p> <p>Remarks: Emicizumab may offer a lower treatment burden for patients, given its weekly, biweekly, or every 4-week schedule and subcutaneous administration. There is still uncertainty on the long-term safety and efficacy of emicizumab in infants with hemophilia A. This recommendation may apply to patients with hemophilia A with a severe bleeding phenotype even when they have factor VIII plasma levels ≥ 2 IU/dL.</p>
---	--

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate (indirect estimate)	4 RCTs (n=286)	SMD 2.29 fewer (from 0.3 to 4.3 fewer)	VERY-LOW due to indirectness and imprecision
Annualized bleeding rate (observational studies)	1 cohort study (n=96)	MD 3.3 fewer (from 1.98 to 4.62 fewer)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision
Annualized joint bleeding rate (indirect estimate)	4 RCTs (n=286)	SMD 0.36 fewer (from 2.3 fewer to 1.6 more)	VERY-LOW due to indirectness and imprecision

Footnotes:

- a. The outcome annualized bleeding rate was estimated from an indirect comparison based on RCTs data. However, an observational study reported with one of the RCTs is also shown.
- b. The certainty of the evidence for the indirect estimates was rated down by 2 level due to very serious indirectness: estimates were calculated from an indirect comparison, and intransitivity cannot be ruled out; Additionally, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: effect estimates are based in a relatively small number of patients.
- c. The certainty of the evidence of the estimate from a cohort study was rated down by two levels due to risk of bias: very serious confounding cannot be ruled out. Additionally, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: effect estimates are based in a relatively small number of patients.

Evidence to Decision Table

Benefits: Unknown	No RCT comparing emicizumab versus factor VIII prophylaxis was found.
Harms: Trivial with both options	Adverse events observed with emicizumab were generally mild: Injection-site reaction and arthralgia.
Certainty: Very-low	Certainty of the evidence is very-low for both critical outcomes.
Values: No important variability or uncertainty	<p>Patients and caregivers may place a higher value in avoiding bleeding events than in potential adverse events of prophylaxis.</p> <p>Utilities: values on a scale of 0 to 1, where 0=death and 1.0=full health. Bleeding events: 1 or 2 joints = 0.69 – 0.75; > 2 joints = 0.43 – 0.61(QoL questionnaires) Inhibitor development = 0.68 – 0.75 (QoL questionnaires)</p>
Resources required: Variable	Resources required are variable in different settings.
Cost-effectiveness: Variable	No relevant research evidence was identified.
Equity considerations	<p>Data from observational studies suggest that adherence to prophylaxis is 80 to 90% in high-income countries, whereas in low-and-middle income countries ranges between 50% and 66%.</p> <p>A systematic search of the literature suggests that the following populations are likely disadvantaged: lower educational level, increasing age (>18 years), insufficient insurance coverage, individuals living in remote areas, non-whites, women with hemophilia.</p>
Acceptability: Both options are acceptable	<p>Factors that may decrease adherence include: longer treatment duration, presence of chronic pain, full-time employment and older age (>18 years).</p> <p>Utilities: on demand treatment: 0.70 – 0.77; intravenous infusions 2-3 times per week: 0.73 –0.81; intravenous infusions once per week: 0.78; subcutaneous prophylaxis: 0.90 (VAS, QoL questionnaires)</p>
Feasibility: Both options are feasible	<p>A systematic review of 5 studies (n=802) identified the following:</p> <p>Facilitators: Knowledge of the benefits and harms of prophylaxis, frequent symptoms, good relationship with health care provider. Barriers: Infrequent symptoms, increasing age. Interventions that may increase feasibility include financial and social support, educational interventions and assessment of outcomes expectations.</p>

Referenzen aus Leitlinien

Trials:

- Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophy-laxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombi-nant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost. Mar 2015;13(3):360-9. doi:10.1111/jth.12828
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. Aug 9 2007;357(6):535-44. doi:10.1056/NEJMoa067659
- Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost. Jun 2013;11(6):1119-27. doi:10.1111/jth.12202
- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018 Aug 30;379(9):811-822

Evidence to decision data:

Values:

- Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:941-957.

- Soucie JM, Grosse SD, Siddiqi AE, et al. The effects of joint disease, inhibitors and other complications on health-related quality of life among males with severe haemophilia A in the United States. *Haemophilia*. Jul 2017;23(4):e287-e293

Equity considerations:

- Lambert C, Meité ND, Sanogo I, Lobet S, Hermans C. Feasibility and outcomes of low-dose and low-frequency prophylaxis with recombinant extended half-life products (Fc-rFVIII and Fc-rFIX) in Ivorian children with hemophilia: Two-year experience in the setting of World Federation of Haemophilia humanitarian aid programme. *Haemophilia*. 2021;27(1):33-40.

- Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.

- Cheung YT, Lam PH, Lam HHW, et al. Treatment Adherence and Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia in Hong Kong. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(11):6496.

- Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021;27(4):581-590.

- Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016;22(5):e367-e374.

- Lane SJ, Sholapur NS, Yeung CHT, et al. Understanding stakeholder important outcomes and perceptions of equity, acceptability and feasibility of a care model for haemophilia management in the US: a qualitative study. *Haemophilia*. 2016;22(S3):23-30.

- McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(4):506-512.

Acceptability:

- Bonanad S, García-Dasí M, Aznar JA, et al. Adherence to prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(5):800-808.

- De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg Hm, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14(5):931-938.

- Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021;27(4):581-590.

- Bonanad S, García-Dasí M, Aznar JA, et al. Adherence to prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(5):800-808.

- De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg Hm, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14(5):931-938.

- Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021;27(4):581-590.

- Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016;22(5):e367-e374.

- Alviz A, Contreras Puentes N, Gutiérrez-Cuesta J, Diaz A, Tarón Dunoyer A. Adherence of patients with haemophilia A and B using the VERITAS-Pro in a population on the Colombian Caribbean Coast. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 05/25 2022;41:293-298. doi:10.5281/zenodo.6945158

- Zulfikar B, Koc B, Gumustas I, Zulfikar H. Persons With Hemophilia of Generation Y and Their Relatives Attitudes and Expectations From Treatment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211000131.

- Burke T, Asghar S, Misciattelli N, et al. Adherence and a Potential Trade-Off Currently Faced in Optimizing Hemophilia Treatment. *Blood*. 2020/11/05/ 2020;136:40-41.

- McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(4):506-512.

- Cheung YT, Lam PH, Lam HHW, et al. Treatment Adherence and Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia in Hong Kong. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(11):6496.

- Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.

Feasibility:

- Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-361.
- van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to Prophylaxis in Adolescents and Young Adults with Severe Haemophilia: A Quantitative Study with Patients. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169880. doi:10.1371/journal.pone.0169880
- Zulfikar B, Koc B, Gumustas I, Zulfikar H. Persons With Hemophilia of Generation Y and Their Relatives Attitudes and Expectations From Treatment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211000131.

Empfehlung 3 (conditional recommendation)

Q3. Should prophylaxis with extended half-life versus standard half-life factor VIII concentrates be used in individuals with severe and moderately severe hemophilia A without inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p> <p>●○○○○</p> <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe and moderately-severe hemophilia A without inhibitors, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests prophylaxis with either standard or extended half-life recombinant factor VIII concentrates.</p> <p>Remarks: Extended half-life recombinant factor VIII concentrates may offer a lower treatment burden for patients due to less frequent injections, and may enable the achievement of higher trough levels. This recommendation may apply to patients with hemophilia A with a severe bleeding phenotype even when they have factor VIII plasma levels ≥ 2 IU/dL.</p>
---	---

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate	4 RCTs (n=360)	SMD 1.81 fewer (from 0.15 to 3.7 fewer)	VERY-LOW due to indirectness and imprecision

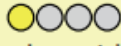
Footnotes:

a. In the outcome annualized bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 level due to very serious indirectness: estimates were calculated from an indirect comparison, and intransitivity cannot be ruled out. Additionally, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: effect estimates are based in a relatively small number of patients.

Abbreviation: SMD, standardized mean difference

Empfehlung 4 (conditional recommendation)

Q4. Should prophylaxis with low dose factor VIII versus on demand treatment be used in individuals with severe hemophilia A without inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In resource-limited settings in which the use of standard-dose prophylaxis for severe hemophilia A without inhibitors is not possible, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests prophylaxis with low-dose factor VIII concentrates over episodic treatment of bleeding events.</p> <p>Remarks: Standard regimens of prophylaxis are the best option in settings with adequate access to factor VIII concentrates. However, low-dose factor VIII prophylaxis decreases the risk of bleeding compared with no prophylaxis and is therefore preferable over episodic treatment. This recommendation may apply to patients with hemophilia A with a severe bleeding phenotype even when they have factor VIII plasma levels ≥ 2 IU/dL.</p>
---	---

Summary of Findings Table


Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate	2 RCTs (n=71)	MD 9.4 fewer (from 6.1 to 12.6 fewer)	VERY-LOW due to risk of bias, inconsistency and imprecision
Annualized joint bleeding rate	2 RCTs (n=71)	MD 4.9 fewer (from 1.9 to 7.9 fewer)	VERY-LOW due to risk of bias, inconsistency and imprecision

Footnotes:

- a. In the outcome annualized bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; by 1 level due to serious inconsistency: significant heterogeneity was observed on the meta-analysis ($I^2=83\%$) with one trial showing a moderate effect, while on the other the effect was large; and by 1 level due to serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 1 decision threshold.
- b. In the outcome annualized joint bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; and by 2 levels due to very serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 2 decision thresholds.
- c. Decision thresholds based on standardized mean differences observed on the comparison prophylaxis versus on-demand. Annualized bleeding rate T trivial/small=2 bleeding events; T small/moderate=6 bleeding events; T moderate/large=9 bleeding events. Annualized joint bleeding rate T trivial/small=1 joint bleeding event; T small/moderate=4 joint bleeding events; T moderate/large= 6 joint bleeding events.

Empfehlung 5 (conditional recommendation)

Q5. Should prophylaxis with plasma-derived factor VIII versus recombinant factor VIII concentrates be used in previously untreated individuals with severe hemophilia A who start prophylaxis?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In previously untreated individuals with severe hemophilia A who will start prophylaxis with a plasma-derived or standard half-life recombinant factor VIII concentrate, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests initial prophylaxis with plasma-derived factor VIII over standard half-life recombinant factor VIII concentrate.</p> <p>Remarks: Initial prophylaxis refers to the first 50 exposure days to factor VIII. This recommendation is based on evidence that the use of standard half-life recombinant factor VIII in previously untreated individuals may be associated with an increased risk of inhibitor development compared with plasma-derived factor VIII. However, the risk of developing inhibitors may vary with different recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. Although risk of transmission of blood-borne pathogens is minimized with current plasma-derived factor VIII concentrates, some patients or caregivers may prefer to avoid plasma-derived factor VIII. Extended half-life factor VIII concentrates were not evaluated in the supporting study for this recommendation, and therefore, are not part of this recommendation. All plasma-derived factor VIII concentrates should meet current safety standards.</p>
---	--

Summary of Findings Table


Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
High titer inhibitors	1 RCT (n=251)	77 more per 1000 (from 51 fewer to 104 more)	VERY LOW due to imprecision

Footnotes:

- a. In the outcome high titer inhibitors, certainty of the evidence was rated down by 3 levels due to extremely serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 3 decision thresholds.
- b. Decision thresholds based on risk differences observed and an utility of 0.68. T trivial/small=43 events; T small/moderate=100 events; T moderate/large=196 events.

Empfehlung 6 (conditional recommendation)

Q6. Should continuous versus bolus infusion of factor VIII be used in individuals with severe and moderately-severe hemophilia A undergoing a major invasive procedure?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe and moderately-severe hemophilia A without inhibitors undergoing a major invasive procedure, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests either continuous or bolus infusion of plasma-derived or standard half-life recombinant factor VIII</p> <p>Remarks: Likely, there is no important difference in the efficacy of continuous or bolus infusion of plasma-derived or standard half-life recombinant factor VIII concentrates before, during, or after an invasive procedure for patients with severe hemophilia A. This recommendation applies to patients undergoing major general and orthopedic surgeries. Continuous infusion tends to consume lower amounts of factor VIII, which could be relevant in setting with constrained resources. This recommendation does not apply to extended half-life recombinant factor VIII concentrates, as no comparative study was found for this class of factor VIII concentrates.</p>
---	---

Summary of Findings Table


Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Bleeding events	2 cohort studies (n=101)	9 more per 1000 (from 58 fewer to 913 more)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision

Footnotes:

a. In the outcome bleeding events, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: very serious confounding cannot be ruled out; Additionally, certainty of the evidence was rated down by 3 levels due to extremely serious imprecision: effect estimates are based in a very small number of patients

Empfehlung 7 (conditional recommendation)

Q7. Should prophylaxis versus on demand treatment be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with inhibitors, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests prophylaxis over episodic treatment of bleeding events.</p>
--	--

Summary of Findings Table


Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate	2 RCTs (n=85)	MD 8.6 fewer (from 5.3 to 11.9 fewer)	LOW due to imprecision
Annualized joint bleeding rate	2 RCTs (n=85)	MD 6.9 fewer (from 3.6 to 10.2 fewer)	LOW due to imprecision

Footnotes:

- a. In the outcome annualized bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 2 decision thresholds.
- b. In the outcome annualized joint bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 2 decision thresholds.
- c. Decision thresholds based on standardized mean differences observed on the comparison prophylaxis versus on-demand. Annualized bleeding rate T trivial/small=2 bleeding events; T small/moderate=6 bleeding events; T moderate/large=9 bleeding events. Annualized joint bleeding rate T trivial/small=1 joint bleeding event; T small/moderate=4 joint bleeding events; T moderate/large= 6 joint bleeding events.

Empfehlung 8 (conditional recommendation)

Q8. Should prophylaxis with emicizumab versus by-passing agents be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with inhibitors, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests prophylaxis with emicizumab over bypassing agents.</p> <p>Remarks: Emicizumab may be both more effective and less costly than bypassing agents to prevent bleeding events. Furthermore, emicizumab may offer a lower treatment burden for patients, given its weekly, biweekly, or every 4-week schedule and subcutaneous administration.</p>
---	--

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate	3 RCTs (n=126)	SMD 1.64 fewer (from 1.2 to 2.0 fewer)	VERY-LOW due to indirectness and imprecision
Annualized joint bleeding rate	3 RCTs (n=126)	SMD 0.27 fewer (from 0.17 to 0.38 fewer)	VERY-LOW due to indirectness and imprecision

Footnotes:

a. The certainty of the evidence for both indirect estimates was rated down by 2 level due to very serious indirectness: estimates were calculated from an indirect comparison, and intransitivity cannot be ruled out. Additionally, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: effect estimates are based in a relatively small number of patients.

Evidence to Decision Table

Benefits: Unknown	No RCT comparing emicizumab versus by-passing agents prophylaxis was found.
Harms of emicizumab: Small	Serious adverse events occurred in 4 patients with of emicizumab: thrombotic microangiopathy; superficial thrombophlebitis; and cavernous sinus thrombosis.
Certainty: Very-low	Certainty of the evidence is very-low for both critical outcomes.
Values: No important variability or uncertainty	<p>Patients and caregivers may place a higher value in avoiding bleeding events than in potential adverse events of prophylaxis.</p> <p>Utilities: values on a scale of 0 to 1, where 0=death and 1.0=full health. Bleeding events: 1 or 2 joints = 0.69 – 0.75; > 2 joints = 0.43 – 0.61(QoL questionnaires)</p>
Resources required: Moderate savings	Resources required are variable in different settings. However, the cost of by passing agents likely exceed the cost of emicizumab, resulting in moderate savings.
Cost-effectiveness: Favors emicizumab	We identified 5 economic evaluations evaluating emicizumab against by-passing agents. Four of them were conducted in high income countries and mostly from the payer perspective. The results suggest that emicizumab is a cost-effective strategy against by-passing agents, even in the context of low-and-middle-income countries.
Equity considerations	<p>Data from observational studies suggest that adherence to prophylaxis is 80 to 90% in high-income countries, whereas in low-and-middle income countries ranges between 50% and 66%.</p> <p>A systematic search of the literature suggests that the following populations are likely disadvantaged: lower educational level, increasing age (>18 years), insufficient insurance coverage, individuals living in remote areas, non-whites, women with hemophilia.</p>
Acceptability: Both options are acceptable	<p>Factors that may decrease adherence include: longer treatment duration, presence of chronic pain, full-time employment and older age (>18 years).</p> <p>Utilities: on demand treatment: 0.70 – 0.77; intravenous infusions 2-3 times per week: 0.73 –0.81; intravenous infusions once per week: 0.78; subcutaneous prophylaxis: 0.90 (VAS, QoL questionnaires)</p>
Feasibility: Both options are feasible	<p>A systematic review of 5 studies (n=802) identified the following:</p> <p>Facilitators: Knowledge of the benefits and harms of prophylaxis, frequent symptoms, good relationship with health care provider.</p> <p>Barriers: Infrequent symptoms, increasing age.</p> <p>Interventions that may increase feasibility include financial and social support, educational interventions and assessment of outcomes expectations.</p>

Referenzen aus Leitlinien

Trials:

- 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. Jan 2014;20(1):65-72. doi:10.1111/hae.12246
- Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med. Nov 3 2011;365(18):1684-92.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):809-818

Evidence to decision data:

Values:

- Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. Patient Prefer Adherence. 2019;13:941-957.

- Soucie JM, Grosse SD, Siddiqi AE, et al. The effects of joint disease, inhibitors and other complications on health-related quality of life among males with severe haemophilia A in the United States. *Haemophilia*. Jul 2017;23(4):e287-e293

Cost-effectiveness:

- Cost-Effectiveness and Budget Impact of Efficizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors.

- Lee, H., Cho, H., Han, J. W., Kim, A. Y., Park, S., Lee, M., Kang, H. Y. (2021). Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. *Haemophilia*, 27(1), e12-e21.

- Bitrán, R., Peña, C., Arpón, P., Loayza, N., Salas, K., Del Villar, C., Salinas, V. (2022). Cost-effectiveness study of prophylaxis with emicizumab versus bypassing agents in patients with severe hemophilia A in Peru. *Medwave*, 22(2), e8703-e8703.

- Polack, B., Trossaert, M., Cousin, M., Baffert, S., Pruvot, A., & Godard, C. (2021). Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia*, 27(1), e1-e11.

- Camelo, R. M., Barbosa, M. M., Araújo, M. S., Muniz Jr, R. L., Guerra Jr, A. A., Godman, B. Alvares-Teodoro, J. (2023). Economic evaluation of immune tolerance induction in children with severe hemophilia A and high-responding inhibitors: a cost-effectiveness analysis of prophylaxis with emicizumab. *Value in Health Regional Issues*, 34, 31-39. Equity considerations:

- Lambert C, Meité ND, Sanogo I, Lobet S, Hermans C. Feasibility and outcomes of low-dose and low-frequency prophylaxis with recombinant extended half-life products (Fc-rFVIII and Fc-rFIX) in Ivorian children with hemophilia: Two-year experience in the setting of World Federation of Haemophilia humanitarian aid program. *Haemophilia*. 2021;27(1):33-40.

- Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.

- Cheung YT, Lam PH, Lam HHW, et al. Treatment Adherence and Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia in Hong Kong. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(11):6496.

- Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021;27(4):581-590.

- Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016;22(5):e367-e374.

- Lane SJ, Sholapur NS, Yeung CHT, et al. Understanding stakeholder important outcomes and perceptions of equity, acceptability and feasibility of a care model for haemophilia management in the US: a qualitative study. *Haemophilia*. 2016;22(S3):23-30.

- McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(4):506-512.

Acceptability:

- Bonanad S, García-Dasí M, Aznar JA, et al. Adherence to prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(5):800-808.

- De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg Hm, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14(5):931-938.

- Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021;27(4):581-590.

- Bonanad S, García-Dasí M, Aznar JA, et al. Adherence to prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(5):800-808.

- De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg Hm, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia*. 2008;14(5):931-938.

- Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, et al. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021;27(4):581-590.

Miesbach W, Kalnins W. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia*. 2016;22(5):e367-e374.

- Alviz A, Contreras Puentes N, Gutiérrez-Cuesta J, Diaz A, Tarón Dunoyer A. Adherence of patients with haemophilia A and B using the VERITAS-Pro in a population on the Colombian Caribbean Coast. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 05/25 2022;41:293-298. doi:10.5281/zenodo.6945158

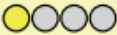
- Zulfikar B, Koc B, Gumustas I, Zulfikar H. Persons With Hemophilia of Generation Y and Their Relatives Attitudes and Expectations From Treatment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211000131.

- Burke T, Asghar S, Misciattelli N, et al. Adherence and a Potential Trade-Off Currently Faced in Optimizing Hemophilia Treatment. *Blood*. 2020/11/05/ 2020;136:40-41.

- McLaughlin JM, Witkop ML, Lambing A, Anderson TL, Munn J, Tortella B. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(4):506-512.
 - Cheung YT, Lam PH, Lam HHW, et al. Treatment Adherence and Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia in Hong Kong. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(11):6496.
 - Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.
- Feasibility:
- Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-361.
 - van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to Prophylaxis in Adolescents and Young Adults with Severe Haemophilia: A Quantitative Study with Patients. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0169880. doi:10.1371/journal.pone.0169880
 - Zulfikar B, Koc B, Gumustas I, Zulfikar H. Persons With Hemophilia of Generation Y and Their Relatives Attitudes and Expectations From Treatment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211000131.

Empfehlung 9 (conditional recommendation)

Q9. Should immune tolerance induction with low dose factor VIII versus high dose factor VIII be used in individuals with severe hemophilia A with high response inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with high-responding inhibitors who will start immune tolerance induction, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests immune tolerance induction with either low- or high-dose factor VIII concentrates.</p> <p>Remarks: Both dose regimes may have similar effect in achieving immune tolerance, but low-dose regimens may be preferable in settings with limited access to factor VIII. A low-dose regimen may be associated with a higher bleeding risk in comparison with a high-dose regimen. This recommendation applies to plasma-derived and standard half-life recombinant factor VIII concentrates, since there have been no randomized controlled trials performed on immune tolerance induction with extended half-life recombinant factor VIII concentrates. Studies informing this recommendation were conducted before the advent of emicizumab.</p>
---	--

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Response to immune Tolerance	1 RCT (n=115)	29 fewer per 1000 (from 166 fewer to 190 more)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision
Bleeding events	1 RCT (n=115)	233 fewer per 1000 (from 78 to 362 fewer)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision


Footnotes:

a. In the outcome immune tolerance, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; and by 3 level due to extremely serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect likely crosses 3 decision thresholds.

b. In the outcome bleeding events, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; and by 2 level due to extremely serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect likely crosses 2 decision thresholds.

Empfehlung 10 (conditional recommendation)

Q10. Should recombinant VIIa versus activated prothrombin complex concentrate be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors undergoing invasive procedures?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with inhibitors undergoing invasive procedures requiring treatment with bypassing agents, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests either recombinant factor VIIa (eptacog alfa) or activated prothrombin complex concentrate.</p> <p>Remarks: In patients who are on prophylaxis with emicizumab, recombinant factor VIIa is preferred due to potential thrombotic complications with concomitant use of emicizumab and activated prothrombin complex concentrate. Most individuals included in the clinical trials informing this recommendation had high-responding inhibitors. The evidence comparing recombinant factor VIIa with activated prothrombin complex concentrate is limited to small cohort studies including different types of surgery. It is unknown whether one alternative is more effective than the other. Recombinant factor VIIa requires more frequent administration and is generally more expensive than activated prothrombin complex concentrate, which may limit its feasibility in some scenarios. Eptacog beta was not evaluated in the supporting studies for this recommendation, and therefore, is not part of this recommendation. Patients with low-titer inhibitors (in general, below 2 BU), may have a good factor VIII recovery after higher than conventional doses of factor VIII. Therefore, these patients may be treated with factor VIII concentrates.</p>
---	---

Summary of Findings Table

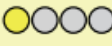
Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Procedure completed without bleeding	4 cohort studies (n=183)	49 fewer per 1000 (from 137 fewer to 49 more)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision

Footnotes:

a. In the outcome procedure completed without bleeding, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: very serious confounding cannot be ruled out. Additionally, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: effect estimates are based in a small number of patients

Empfehlung 11 (conditional recommendation)

Q11. Should three doses of 90 µg per kg factor VIIa versus one single dose of 270 µg per kg factor VIIa be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors who present with a joint bleeding?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with inhibitors who present with joint bleeding and will be treated with recombinant factor VIIa (eptacog alfa), the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests treatment with either three doses of 90 µg per kg recombinant factor VIIa at 3-hour intervals or a single dose of 270 µg per kg recombinant factor VIIa.</p> <p>Remarks: The limited available evidence does not suggest superiority of one option over the other in treating joint, muscle and mucocutaneous bleeding events. The single-dose regimen may be associated with a lower treatment burden for patients and providers. However, with the three-dose scheme, if the bleeding is stopped quickly, some patients may not need to complete the full regimen (with three doses) and some resources may be saved. Studies informing this recommendation were conducted before the advent of emicizumab.</p>
---	---

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Treatment response	1 RCT (n=40)	49 fewer per 1000 (from 280 fewer to 301 more)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision

Footnotes:

a. In the outcome treatment response, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; Additionally, certainty of the evidence was rated down by 3 levels due to extremely serious imprecision: effect estimates are based in a very small number of patients.

Srivastava A et al., 2020 [5].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung/Fragestellung

Through a comprehensive and systematic literature review, WFH evidence-informed clinical practice principles of care that aims to provide a framework for development of a comprehensive healthcare system for hemophilia including advocacy and empowerment for people with hemophilia (PWH).

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Behandlung im vorliegenden AWG, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft teilweise zu** (keine Qualitätsbewertung der Evidenz)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft nicht zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **trifft teilweise zu** (erwähnt aber nicht spezifiziert)

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

LoE/GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked “**CB**” for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

Empfehlungen

Chapter 5: Hemostatic Agents

Recommendation 5.1.1:

For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.

REMARK: The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. **CB**

Recommendation 5.2.1:

For people with hemophilia, the WFH recommends the use of products that have been accepted by the official regulatory agencies responsible for protecting and promoting public health with consideration given to the plasma quality (i.e., purity of the product) and the manufacturing process (i.e., viral inactivation/elimination).

- REMARK: A plasma-derived product created by a process that incorporates two viral reduction steps should not automatically be considered better than one that only has one specific viral inactivation step. If only one step is used, this step should preferably inactivate viruses with and without lipid envelopes. Most recently, licensed products use two orthogonal viral inactivation/ elimination steps.
- REMARK: Current prothrombin complex concentrates should be considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. **CB**

5.3. Clotting factor concentrates (CFCs)

-

Recommendation 5.3.1:

- For people with hemophilia receiving FVIII concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends individualized pharmacokinetic monitoring.
- REMARK: Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 32-96 hours), or with limited sampling in combination with population PK estimates. **CB**

Recommendation 5.3.2:

- For patients with hemophilia receiving FVIII concentrates where steady-state hemostatic correction is necessary for a prolonged period of time (e.g., perioperative management or in the case of a severe bleeding episode in a patient with a low-responding inhibitor), the WFH recommends consideration for use of continuous infusion.
- REMARK: Continuous infusion may lead to a reduction in the total quantity of clotting factor concentrates used and can be more cost-effective in patients with severe hemophilia. However, this cost-effectiveness comparison can depend on the doses used for continuous and intermittent bolus infusions.
- REMARK: Continuous infusion requires the use of specifically designated pumps and knowledge of the stability of the particular clotting factor concentrate after reconstitution within the infusion device, and patients must be monitored frequently for pump failure. **CB**

Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. **CB**

Safety and efficacy of EHL products

- All registered EHL products have been shown to be efficacious in the prevention and treatment of bleeds in children, adolescents, and adults. Over 90% of bleeds were successfully treated with a single administration, and the efficacy in bleed prevention resulted in ABRs <4-5 across all EHL products. Hemostatic efficacy was demonstrated in a variety of minor and major surgeries. 32
- In previously treated children, adolescents, and adults, no increased risk of new inhibitor development has been observed in those receiving EHL FVIII/FIX products; all clinical trials in previously treated patients (PTPs) have demonstrated either no inhibitor development or very low incidence rates that were within regulatory safety limits.
- EHL products have been given to previously untreated patients (PUPs), either as part of clinical PUP studies or outside of studies. Although inhibitor development has been reported in such settings, no substantial difference in levels of inhibitor development has been observed with EHL compared to SHL products. However, no completed trial in PUPs has yet been published in full.

5.4 Bypassing agents

Recommendation 5.4.1:

- For people with hemophilia A with an inhibitor requiring treatment for acute bleeding complications or surgery, the WFH recommends that a bypassing agent be used.
- REMARK: Bypassing agents include recombinant activated factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. **CB**

Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. **CB**

In addition to bypassing agents, non-factor replacement therapies (e.g., emicizumab) are becoming available that offer new treatment paradigms including for the treatment of inhibitors.

5.5 | Other plasma products

Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.
- REMARK: The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. **CB**

Recommendation 5.5.2:

- For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.
- REMARK: However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. **CB**

Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.
- REMARK: The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. **CB**

5.6 | Other pharmacological options

Recommendation 5.6.1:

- For patients with mild or moderate hemophilia A and carriers of hemophilia A, the WFH recommends considering desmopressin (DDAVP) as an option for treatment.
- REMARK: The WFH recommends testing DDAVP prior to therapeutic use to evaluate the individual FVIII response. The decision to use DDAVP must be based on the patient's baseline FVIII activity, the increment achieved, and the duration of treatment required.
- REMARK: In general, the most common adverse events observed are tachycardia, flushing, tremor, abdominal discomfort, and headache, especially during rapid infusion, and are mostly mild and transient. However, hypotension and/or severe hyponatremia can also occur.
- REMARK: For pregnant women during labour and delivery, the WFH recommends caution in the use of DDAVP, and it should be avoided in pre-eclampsia and eclampsia.
- REMARK: With more than 3 consecutive days of dosing, the therapeutic response may decrease (tachyphylaxis) and the risk of complications rises; thus, clotting factor concentrates may be needed when higher factor levels are required for a prolonged period. **CB**

Recommendation 5.6.6:

- For patients with hemophilia, the WFH recommends that antifibrinolytics are a valuable alternative to use alone or as adjuvant treatment, particularly in controlling mucocutaneous bleeding (e.g., epistaxis, oral and gastrointestinal bleeding, and menorrhagia) and for dental surgery and eruption or shedding of teeth.
- REMARK: Antifibrinolytics can be used with standard doses of clotting factor concentrates, including bypassing agents. However, they should not be used with prothrombin complex concentrates due to the increased risk of thromboembolism. **CB**

Recommendation 5.6.7:

- For patients with hematuria, the WFH recommends against the use of antifibrinolytics, as it is contraindicated in these patients due to increased risk of obstructive uropathy. **CB**

Recommendation 5.6.8:

- For patients with renal impairment, the WFH recommends reduced dosing of antifibrinolytics and close monitoring. **CB**

Recommendation 5.7.1:

- For patients with hemophilia A with an inhibitor, the WFH recommends that emicizumab should be used for regular prophylaxis.
- REMARK : For patients with hemophilia A with no inhibitor, the WFH recommends that emicizumab can be used for regular prophylaxis. **CB**

Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia

Introduction

Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.
- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. **CB**

Standard half- life factor replacement therapy

- Prophylaxis has conventionally been defined as the regular intravenous (IV) infusion of the missing clotting factor VIII (FVIII) in people with hemophilia A and factor IX (FIX) in people with hemophilia B, given in order to increase the FVIII/FIX level with the intent to prevent bleeding. 1 The focus of this conventional definition of prophylaxis has been on preventing joint bleeds and maintaining musculoskeletal health.
- The objective of prophylaxis has been to convert a person with severe hemophilia (baseline FVIII/FIX level <1 IU/dL [1%]) to a bleeding phenotype typical of moderate or mild hemophilia by maintaining factor levels above 1 IU/dL (1%) at all times. 4

- This was based on the observation that people with moderate hemophilia seldom experienced spontaneous bleeding and had much better preservation of joint function.
- However, there has been increasing recognition and evidence that factor trough levels of 1-3 IU/dL (1%-3%) are insufficient to totally prevent bleeds in all people with hemophilia and allow occasional clinical and subclinical bleeds, resulting in gradual progression of joint disease over a lifespan. 5
- In general, the higher the factor levels at all times, the less the bleeding. For every 1% increase in baseline factor levels (in people with hemophilia not on prophylaxis), there is a decrease in bleeding frequency, and when baseline FVIII:C levels are above 15 IU/dL (15%), spontaneous bleeding is uncommon. 6-8 The same is thought to apply with FIX:C levels, although this has been less well studied. Similarly, it has been shown that the more time spent with FVIII levels below 1 IU/dL (1%), the higher the rate of breakthrough bleeds during prophylaxis.

Extended half- life factor replacement therapy

- The use of extended half-life (EHL) CFCs fits within the definition of conventional factor prophylaxis but allows for more ambitious prophylaxis than simply converting an individual from a severe to a moderate phenotype.
- This is particularly the case with some EHL FIX products which allow individuals to have FIX levels in a non-hemophilic range (>40 IU/dL [40%]) for a substantial proportion of time and levels in the mild hemophilia range (5-40 IU/dL [5%-40%]) just prior to the next infusion.
- While prophylaxis with CFCs has been the mainstay of hemophilia treatment for many decades, the treatment landscape is changing with the development of new types of therapies.

Initiation of prophylaxis: timing and approach

- Age at initiation of prophylaxis has been a strong predictor of long-term clinical outcomes.
- People with hemophilia initiated on early prophylaxis (i.e., primary or secondary prophylaxis) have shown the best long-term outcomes. ¹² (See Table 6-1 for prophylaxis definitions.) Furthermore, early initiation of prophylaxis also reduces the risk and incidence of intracranial hemorrhage (ICH), which is highest in very young children. ¹³
- Long-term cohort studies have shown that a small number of joint bleeds occurring early in life prior to the start of prophylaxis may (in some patients) ultimately result in hemophilic arthropathy. ¹⁴⁻¹⁶
- Regular prophylaxis begun at a young age and given in appropriate doses should therefore be considered the standard of care to treat hemophilia until an alternate long-term therapy such as gene therapy is available.
- There have been various approaches regarding how to initiate conventional prophylaxis with IV factor replacement therapy. The two main ways (high-dose prophylaxis and low-dose escalating prophylaxis) are mainly differentiated in the frequency of CFC administration and less so in the doses used. ¹⁷
- Escalating frequency prophylaxis, which starts with less intense prophylaxis (e.g., once-weekly infusions), followed by an increase in frequency, has enabled young children and their families to gradually adapt to the burdens of prophylaxis (e.g., peripheral venous infusion). ^{18,19} Young children commenced on low-dose escalating prophylaxis need to be followed closely, and strong consideration should be given to escalating prophylaxis quickly (either all patients or according to bleeding symptoms) in order to prevent bleeding and resulting morbidity.
- Starting with less intense prophylaxis and then gradually escalating may improve family acceptance of starting prophylaxis early and may improve adherence to prophylaxis. This approach also appears to result in less need for placement of central venous access devices (CVADs). However, patients on less intense prophylaxis are at a higher risk of bleeding until escalation of prophylaxis occurs. ^{20,21}
- For people with hemophilia A, starting with small doses of FVIII CFC therapy may have the additional (unproven) benefit of decreasing inhibitor development, as large and frequent doses of FVIII early on have been associated with an increase in the rate of inhibitor development. ²²

- People with severe/moderate hemophilia who have had a life-threatening bleed in early childhood should, however, not be placed on escalating dose prophylaxis but instead be started immediately on high-dose prophylaxis.
- How to start and when to start prophylaxis with either standard half-life (SHL) or extended half-life (EHL) CFCs is not significantly different. In both cases, prophylaxis should be commenced early by starting with a high-dose/high-frequency approach or a low-frequency approach, followed by escalation of frequency.
- With EHL CFCs, less frequent infusions (e.g., once weekly) may be sufficient for many individuals, particularly those with severe hemophilia B receiving EHL FIX CFCs. As EHL CFCs must still be given intravenously, they remain difficult to administer in very young children with poor peripheral venous access.¹⁷

Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. **CB**

Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. **CB**

Intensity of prophylaxis

- Although intensity of prophylaxis has generally been referred to as high, intermediate, and low dose, it should be appreciated that intensity is a function of both dose and frequency and that high dose usually refers to a combination of both high doses and high frequencies, while low dose usually refers to a combination of lower doses and lower frequencies, although not always.

6.2 | Benefits of prophylaxis

Prophylaxis using clotting factor concentrates

- All forms of prophylaxis (high/intermediate/low dose with CFCs or prophylaxis with non-factor replacement agents, e.g., emicizumab) provide superior benefits over episodic therapy. Conventional high-dose and intermediate-dose prophylaxis, initiated early in life, have been associated with over 90% reduction in joint bleeding rates, annualized joint bleeding rates (AJBRs) below 3 per year, and a significant reduction in joint deterioration and degenerative joint disease.
- Prophylaxis also provides protection from other types of hemorrhages in hemophilia, including preventing or substantially reducing the risk of intracranial hemorrhage.
- Longer-term benefits include reduction of chronic musculoskeletal pain, functional limitations and disability, need for orthopedic surgery, hospitalization, emergency room visits, and reduced length of hospital stays; all of this leads to greater participation (i.e., regular attendance) in educational, recreational, and professional activities, with improved quality of life.
- Because of these benefits, the World Health Organization (WHO), the World Federation of Hemophilia (WFH), and many national and international hemophilia organizations have endorsed early prophylaxis as the standard of care for children with a severe phenotype hemophilia²⁷ and recommend that prophylaxis be continued lifelong. Additionally, adults with severe phenotype hemophilia (if not already on prophylaxis) should initiate prophylaxis as well.

Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

REMARK: In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. **CB**

6.3 | Standard half-life factor prophylaxis

- All SHL CFCs (i.e., plasma-derived and recombinant) have essentially similar pharmacokinetic properties. The short half-life of SHL CFCs results in the need for frequent venipunctures for prophylaxis (3-4 times per week for FVIII and 2-3 times per week for FIX); this often leads to the need for CVADs in young children and to reduced adherence in older children/adults. ²⁸
- With SHL CFCs, it is difficult to achieve factor trough levels much higher than 1 IU/dL (1%); to do so would require very frequent infusions (possibly daily) that many patients are likely unwilling or unable to do.

Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.
- REMARK : In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual 's activities, lifestyle, and PK handling of factor. **CB**

Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.
- REMARK : Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. **CB**

6.4 | Extended half-life factor prophylaxis

- The limitations of prophylaxis with SHL CFCs led to the recent development, introduction, and increasing use of EHL CFCs.

Half- life/clearance

- Current EHL FVIII CFCs show modest improvement (1.4- to 1.6-fold) in half-life/clearance in comparison to SHL FVIII CFCs, with no significant differences in PK properties between these EHL FVIII. (Note that there is one EHL FVIII still in clinical trials [BIVV001] that shows a 3- to 4-fold half-life extension.) By contrast, EHL FIX CFCs show greatly improved half-lives (3- to 5-fold longer) in comparison to SHL FIX, but unlike with EHL FVIII, there are significant differences in the PK properties between EHL FIX CFCs.^{9,30-32}

Dose

- It is not as yet determined what constitutes high-, intermediate-, and low-dose prophylaxis with EHL CFCs and whether these definitions should be revised, given that much higher factor trough levels can be obtained with EHL CFCs, particularly with EHL FIXs. For the most part, EHL FVIII have similar recoveries as SHL FVIII, and hence doses used for prophylaxis will be similar. Certain EHL FIX products show higher recoveries on the basis of less extravascular distribution than SHL FIX; for these products, lower doses might be used for prophylaxis.^{9,31} It has been hypothesized that differences in extravascular distribution of FIX between various EHL and SHL FIX CFCs may be important in the protective effect that these CFCs deliver.^{33,34} Further research into this is necessary.

Frequency of dosing

- Overall, EHL CFCs allow people with hemophilia to reduce the number of infusions needed to still achieve levels of protection similar to SHL CFCs, or allow them to increase their factor trough levels and achieve higher levels of bleed protection with a similar number of infusions, or a combination of both. Modest reductions in infusion frequency or modest increases in factor trough levels (likely not both) may be accomplished with EHL FVIII concentrates.
- Some (but not all) EHL FIX concentrates permit patients to infuse much less frequently (e.g., once every 7-14 days) and still maintain FIX trough levels of $\geq 10\%$ - 20% ^{9,31,32,35} or infuse weekly or more frequently and achieve FIX trough levels of 20%, 30%, or potentially higher levels. The only caveat to this is that differences in extravascular distribution of FIX may be important in the protective effect of FIX.

Time of day dosing for EHL CFCs

- The longer the half-life of a product, the less critical the timing of infusions. This is particularly the case with some EHL FIX concentrates.

Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. **CB**

6.5 | Prophylaxis with non- factor replacement therapy

- Note: Emicizumab is the only licensed non-factor replacement product available at the time of publication.
- The development of new non-factor hemostatic therapies in hemophilia is causing a reconsideration of the concepts and definitions of prophylaxis. These new non-factor therapies include emicizumab, a FVIII mimetic already in clinical use for hemophilia A, 10 and others still in development including agents that inhibit natural endogenous anticoagulants (antithrombin, tissue factor pathway inhibitor [TFPI], and activated protein C).
- Emicizumab and those non-factor agents in development differ from conventional types of prophylaxis as they do not replace the missing coagulation factor, are administered subcutaneously, and in some cases can be administered as infrequently as once every 2 or 4

weeks. 11 Additionally, these agents are not associated with the peak and trough curves of protection that we now see with factor prophylaxis regimens.

- There have already been extensive clinical trials of emicizumab in patients with hemophilia A with and without inhibitors that attest to the safety and bleed protection with this agent. 2,32,40 (For emicizumab use in patients with inhibitors, see Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor.)

Emicizumab is already making it easier to start patients on prophylaxis at an earlier age and without the need for CVADs. This may cause a re-evaluation of what constitutes primary prophylaxis (see Table 6-1), as perhaps prophylaxis can be commenced much earlier than usual. This could reduce the risk of bleeding that now occurs in very young children (ages 6-12 months) prior to the usual commencement of prophylaxis. ^{12,30,41} Further research on the safety of emicizumab in this very young population is required. ²⁴

- Non-factor products should allow for less burdensome prophylaxis, which might improve adherence and might lead to increased uptake of prophylaxis among patients not currently on prophylaxis (including those with moderate hemophilia), permitting them increased participation in social and sports activities. The above is already demonstrated by the increasing uptake and usage of emicizumab.
- All of these developments are transforming the concepts of prophylactic intensity. No longer can one refer to high-dose prophylaxis as prophylaxis that results in factor trough levels of 1%-3%. ³

Recommendation 6.5.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A without inhibitors, prophylaxis with emicizumab will prevent hemarthrosis, spontaneous, and breakthrough bleeding.
- REMARK : The WFH however notes that there are very little longterm data on patient outcomes with such an approach and recommends that such data be obtained. **CB**

Fixed/non-tailored factor prophylaxis regimens

Recommendation 6.6.1:

- For patients with moderate/severe hemophilia A or B, especially those who have experienced a life-threatening bleed (e.g., intracranial hemorrhage [ICH]), the WFH recommends prophylaxis with FVIII or FIX concentrates or with a non-factor therapy (e.g., emicizumab for hemophilia A) in order to prevent a recurrent life-threatening bleed. This is particularly important during the first 3-6 months following an ICH as the risk of recurrence is highest during this period.
- REMARK : As inhibitor development is associated with intense exposure as would occur in the setting of an ICH, such patients require good clinical monitoring of treatment response and frequent laboratory testing for inhibitors. **CB**

Recommendation 6.6.2:

- For patients with hemophilia and venous access difficulties that impede regular clotting factor concentrate infusions, the WFH recommends insertion of a central venous access device (CVAD) to facilitate prophylactic clotting factor concentrate infusions. Another currently available option is the use of emicizumab while in the future there may be other subcutaneous non-factor therapies that become available. **CB**

Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor

8.3 | Hemophilia A and FVIII inhibitors

Recommendation 8.3.1:

- For patients with hemophilia A and FVIII inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends that treatment be based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding. **CB**

Recommendation 8.3.2:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who have acute bleeds, the WFH recommends FVIII concentrate for those with low-responding inhibitors, and a bypassing agent (recombinant factor VIIa [rFVIIa] or activated prothrombin complex concentrate [aPCC]) for those with high-responding inhibitors.
- REMARK: In those receiving non-factor therapy for prophylaxis (e.g., emicizumab), the WFH prefers rFVIIa over aPCC because of the risk of thrombotic microangiopathy when aPCC is used with emicizumab.
- REMARK: In patients receiving emicizumab who receive FVIII concentrate, the WFH recommends bovine reagent chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.3:

- For patients with hemophilia A and low-responding inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends a FVIII-containing product or, if the hemostatic response is poor, the WFH recommends rFVIIa or aPCC. For those receiving emicizumab prophylaxis who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- REMARK: The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. **CB**

Recommendation 8.3.4:

- For patients with hemophilia A and high-responding FVIII inhibitors receiving emicizumab who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of arterial thromboembolism, e.g., acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- REMARK: The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. **CB**

Recommendation 8.3.5:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who receive emicizumab, the WFH recommends bovine chromogenic assays (bovine FX in kit reagent) to monitor inhibitor levels.

Recommendation 8.3.6:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis, adverse reactions, and thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.7:

- As emicizumab is used to prevent, but not treat, acute bleeds in patients with hemophilia A and inhibitors, the WFH recommends clotting factor replacement therapy for acute bleeds. **CB**

Recommendation 8.3.8:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH recommends clotting factor replacement therapy including FVIII for those with low-responding inhibitors; the WFH prefers rFVIIa over aPCC for those with high-responding FVIII inhibitors due to the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.9:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC, because of the risk of thrombotic microangiopathy.
- REMARK: The WFH suggests following black box warnings for emicizumab and maintaining vigilance as new evidence develops.
- REMARK: Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. Thrombotic risks may last for up to 6 months during which plasma levels of emicizumab may persist. **CB**

Holstein K et al., 2020 [1].

Ständige Kommission Hämophilie (Haemophilia board) of Germany, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH)

Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A

Fragestellung

Develop a practical guidance document with recommendations and precautions for the use of Emicizumab in patients with haemophilia A (PWHAs).

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht vollständig den methodischen Anforderungen. Aufgrund mangelnder höherwertiger Evidenz wurde sie ergänzend aufgenommen.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft teilweise zu** (Bewertung der Evidenz nicht spezifiziert)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft zu** (Delphi Verfahren)
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **unklar** (Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, last updated on October 16, 2019, according to PRISMA guidelines

LoE / GoR

- Recommendations and level of agreement via Delphi survey

Empfehlungen

General Aspects

Emicizumab is Licensed for Prophylactic Treatment in Patients with Severe Haemophilia A with and without Inhibitors of all Ages

- The decision to use Emicizumab as a prophylactic approach in PWHAs has to be made on an individual basis, considering the individual situation of the patient (e.g., patients with persistent FVIII inhibitors, venous access, bleeding phenotype) and risk factors.
- There is limited experience concerning the use of Emicizumab in PWHAs after successful immune tolerance induction (ITI) in PUPs, small children, particularly newborns, children <2 years and elderly patients >65 years of age.
- After a loading dose of Emicizumab of 3 mg/kg subcutaneous (sc) per week for 4 weeks, a maintenance dose of 1.5mg/kg sc once weekly (qw), 3 mg/kg sc once every 2 weeks (q2w) or 6mg/kg sc once every 4 weeks (q4w) is approved.^{4,5,9}
- The choice of the dosing regimen can be based on clinical criteria, patient's preference and vial size.



Management of breakthrough bleeds and surgery	5.	Each patient should have an emergency stock of FVIII or bypassing agents at home for treatment of breakthrough bleeds	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	6.	Bleeding treatment in PWHA with or without inhibitors should be administered in relevant bleeds or significant injury	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	7.	Not all non-severe bleeds need to be treated in patients receiving Emicizumab prophylaxis.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	8.	For PWHA without inhibitors, clinically relevant breakthrough bleeds should be treated with FVIII	100% agreement
	9.	For PWHA <i>and inhibitors</i> , rFVIIa should be first-line treatment for clinically relevant breakthrough bleeds. The use of aPCC in doses > 100 U/kg for more than 24 hours was associated with a risk of thrombotic/TMA events.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	10.	For surgery in PWHA without inhibitors, the necessity, dose and duration of FVIII replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
	11.	For surgery in PWHA <i>with inhibitors</i> , first-line additional haemostatic treatment is rFVIIa. The need for additional treatment, dose and duration of rFVIIa replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
Immune tolerance induction (ITI)	12.	In case of newly developed FVIII-inhibitors, ITI should be considered	100% agreement
	13.	ITI protocols combining FVIII to induce immune tolerance and Emicizumab for prophylaxis have only been used in case series, therefore no recommendation concerning indication, dose and duration of ITI combined with Emicizumab prophylaxis can be made.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Previously untreated patients (PUPs)	14.	Emicizumab is licensed for all age groups; however, licensure for children is based on limited data. The decision to use Emicizumab in small children, especially PUPs, has to be made on an individual base.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Elderly patients	15.	There are no general concerns to use Emicizumab in elderly patients with HA. Individual risk factors and comorbidities must be taken into account	100% agreement
Laboratory tests	16.	Emicizumab affects intrinsic pathway clotting-based laboratory assays occurring after the first dose of Emicizumab and lasting up to 6 months after the last dose	100% agreement
	17.	Tests to monitor FVIII replacement and FVIIIinhibitors as well as Emicizumab concentration should be available	100% agreement

Abbreviations: aPCC, activated prothrombin complex concentrate; FVIII, factor VIII; PWHA, patients with haemophilia A; TMA, thrombotic microangiopathy.
**Strong agreement* and *agreement* are summarized as *agreement*.

Anmerkung: Empfehlung 6, 8 und 10 adressiert Patientinnen und Patienten ohne FVIII Inhibitoren.

Referenzen in der Leitlinie:

4 Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377(09): 809–818

5 Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophiliaA without inhibitors. N Engl J Med 2018;379(09):811–822

9 Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, nonrandomised phase 3 study. Lancet Haematol 2019;6(06):e295–e305

3.4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2025)
am 12.08.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees
3	(h?emophili*):ti,ab,kw
4	((((factor NEAR/3 8) OR (factor NEAR/3 VIII) OR F8 OR "F 8" OR FVIII OR "F VIII") AND deficien*):ti,ab,kw
5	((((factor NEAR/3 9) OR (factor NEAR/3 IX) OR F9 OR "F 9" OR FIX OR "F IX") AND deficien*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Aug 2020 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present, in Cochrane Reviews
9	#7 NOT #8

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 12.08.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Hemophilia A[mh] OR Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	("factor 8"[tiab:~3] OR "factor VIII"[tiab:~3] OR F8[tiab] OR F-8[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	("factor 9"[tiab:~3] OR "factor IX"[tiab:~3] OR F9[tiab] OR F-9[tiab] OR FIX[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
9	(#5) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
13	#12 NOT #8
14	(#13) AND ("2023/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	#13 NOT #14

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.08.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al.** Practical guidance of the GTH Haemophilia Board on the use of emicizumab in patients with haemophilia A. *Hamostaseologie* 2020;40(5):561-571.
 2. **Muniz RL, Camelo RM, Araujo MS, Barbosa MM, Guerra AA, Acurcio FA, et al.** Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2023;16(12):1087-1097.
 3. **Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Matino D.** Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2024(2):Cd014544. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014544.pub2>.
 4. **Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, Awodu O, Boban A, Cuker A, et al.** International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *J Thromb Haemost* 2024;22(9):2629-2652.
 5. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6(Suppl 6):1-158.
 6. **Tice JA, Walton S, Herce-Hagiwara B, Fahim SM, Moradi A, Sarker J, et al.** Gene therapy for hemophilia B and an update on gene therapy for hemophilia A: effectiveness and value; final evidence report [online]. Updated 26.07.2024. Boston (USA): Institute for Clinical and Economic Review (ICER); 2022. [Zugriff: 12.08.2024]. URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/ICER_Hemophilia_Final_Report_12222022.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo