



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 B,
≥ 12 Jahre, ohne Faktor-IX-Inhibitoren)

Vom 19. März 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	38
5.2	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	70
5.3	Stellungnahme: CSL Behring GmbH.....	74

5.4	Stellungnahme GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	78
D.	Anlagen	93
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	93
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101

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-Steuer (Lauer-Steuer) 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 mittelschweren/schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX \leq 2 %) ohne FIX-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 \leq 2 %) ohne FIX-Hemmkörper

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

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 mittelschweren/schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX \leq 2 %) ohne FIX-Hemmkörper.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (FIX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Concizumab:

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

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

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

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

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

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

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

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

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

- Rekombinante Faktor-IX-Präparate: Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa, Nonacog alfa, Nonacog beta pegol und Nonacog gamma;
- humane Plasma Faktor-IX-Präparate;
- Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion;
- rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIIa-Präparat: Eptacog alfa;
- Genterapie: Etranacogen dezaparvovec;
- monoklonale Antikörper: Marstacimab.

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

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

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ vor:

- Albutrepenonacog alfa vom 1. Dezember 2016 (aufgehoben) und vom 7. April 2022,
- Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016 (aufgehoben) und vom 1. Februar 2024,
- Nonacog beta pegol vom 19. April 2018 und vom 15. Februar 2024,
- Etranacogen Dezaparvovec vom 19. Oktober 2023,
- Marstacimab vom 17. Juli 2025,
- 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.

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-IX-Präparate jedoch als gleichwertig anzusehen. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-IX-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B vorzuziehen sind.

Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der rekombinanten Faktor-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa) lassen sich keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen.

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

Mit dem Gentherapeutikum Etranacogen Dezaparvovec liegt eine weitere Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei dem Antikörper Marstacimab handelt es sich um eine neue Therapieoption zur Behandlung der schweren Hämophilie B 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 und mittelschwerer Hämophilie B ($\text{FIX} \leq 2\%$) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten 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.

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 und mittelschwerer Hämophilie B ($\text{FIX} \leq 2\%$) ohne Faktor-IX-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 und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-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 mittelschweren/schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten 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 und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-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. Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund fehlender Daten bezüglich der Verteilung der Faktorrestaktivität in den Fallzahlen mit Unsicherheit behaftet, weshalb in der Tendenz die untere Grenze unterschätzt, und die obere Grenze überschätzt sein könnte. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragung der Prävalenzrate der männlichen Kinder und Jugendlichen mit Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren auf die Anzahl der Jugendlichen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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 und mittelschwerer Hämophilie B (FIX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-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>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Albutrepenonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 oder 1 x alle 10 bis 14 Tage	52,1 oder 26,1 – 36,5	1	52,1 oder 26,1 – 36,5
Eftrenonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 oder 1 x alle 10 Tage	52,1 – 36,5	1	52,1 – 36,5
Nonacog alfa	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7
Nonacog beta pegol	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Nonacog gamma	kontinuierlich, 1 x alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>				
Human-plasmatische Präparate ²	kontinuierlich, alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

Verbrauch:

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

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

² Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. 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“³ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ 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:

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

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

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

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

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		

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁴ 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-IX-Präparate</i>					
Albutrepenonacog alfa	35 – 50 I.E./kg	Erwachsene			
		3 003 I.E. – 4 290 I.E.	1 x 2 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E. + 1 x 250 I.E. – 2 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 2 000 I.E. + 52,1 x 1 000 I.E. + 52,1 x 250 I.E. – 104,2 x 2 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		1 666 I.E. – 3 730 I.E.	1 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E. – 1 x 3 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1	52,1 x 1 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E. – 52,1 x 3 500 I.E. + 52,1 x 250 I.E.
	75 I.E./kg	Erwachsene			
		6 435 I.E.	1 x 3 500 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E.	26,1 – 36,5	26,1 x 3 500 I.E. + 26,1 x 2 000 I.E. + 26,1 x 1 000 I.E. – 36,5 x 3 500 I.E. + 36,5 x 2 000 I.E. + 36,5 x 1 000 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		3 570 I.E. – 5 595 I.E.	1 x 3 500 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 250 I.E.	26,1 – 36,5	26,1 x 3 500 I.E. + 26,1 x 250 I.E. –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					36,5 x 3 500 I.E. + 36,5 x 2 000 I.E. + 36,5 x 250 I.E.
Eftrenonacog alfa	50 – 100 I.E./kg	Erwachsene			
		4 290 I.E. – 8 580 I.E.	2 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E. – 2 x 3 000 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E. + 1 x 250 I.E.	52,1 – 36,5	104,2 x 2 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. – 73 x 3 000 I.E. + 36,5 x 2 000 I.E. + 36,5 x 500 I.E. + 36,5 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		2 380 I.E. – 7 460 I.E.	1 x 2 000 I.E. + 1 x 500 I.E. – 2 x 3 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1 – 36,5	52,1 x 2 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E. – 73 x 3 000 I.E. + 36,5 x 1 000 I.E. + 36,5 x 500 I.E.
Nonacog alfa	40 I.E./kg	Erwachsene			
		3 432 I.E.	1 x 3 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. – 121,7 x 3 000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		1 904 I.E. – 2 984 I.E.	1 x 2 000 I.E. – 1 x 3 000 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 I.E. – 121,7 x 3 000 I.E.
Nonacog beta pegol	40 I.E./kg	Erwachsene			
		3 432 I.E.	1 x 3 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	52,1	52,1 x 3 000 I.E. + 52,1 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		1 904 I.E. – 2 984 I.E.	1 x 2 000 I.E. – 1 x 3 000 I.E.	52,1	52,1 x 2 000 I.E. – 52,1 x 3 000 I.E.
Nonacog gamma	40 – 60 I.E./kg	Erwachsene			
		3 432 I.E. – 5 136 I.E.	1 x 3 000 I.E. + 1 x 500 I.E. – 1 x 3 000 I.E. + 1 x 2 000 I.E. + 1 x 250 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 3 000 I.E. + 91,3 x 500 I.E. – 121,7 x 3 000 I.E. + 121,7 x 2 000 I.E. + 121,7 x 250 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		1 904 I.E. – 4 476 I.E.	1 x 2 000 I.E. – 1 x 3 000 I.E. + 1 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 2 000 I.E. – 121,7 x 3 000 I.E. + 121,7 + 1 000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Humanplasmatische Präparate ²	20 – 40 I.E./kg	Erwachsene			
		1 716 I.E. – 3 432 I.E.	2 x 1 000 I.E. – 3 x 1 000 I.E. + 1 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	182,6 x 1 000 I.E. – 365,1 x 1 000 I.E. + 121,7 x 500 I.E.
		12 bis < 18 Jahre			
		952 I.E. – 2 984 I.E.	1 x 1 000 I.E. – 3 x 1 000 I.E.	91,3 – 121,7	91,3 x 1 000 I.E. – 365,1 x 1 000 I.E.

Kosten:

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

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab 150 mg	1 ILO	17 869,40 €	1,77 €	1 017,23 €	16 850,40 €
Concizumab 300 mg	1 ILO	35 681,15 €	1,77 €	2 034,47 €	33 644,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
Albutrepenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	457,97 €	1,77 €	24,73 €	431,47 €
Albutrepenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	904,64 €	1,77 €	49,46 €	853,41 €
Albutrepenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 789,72 €	1,77 €	98,92 €	1 689,03 €
Albutrepenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	3 521,78 €	1,77 €	197,84 €	3 322,17 €
Albutrepenonacog alfa 3 500 I.E.	1 PLI	6 119,88 €	1,77 €	346,22 €	5 771,89 €
Eftrenonacog alfa 250 I.E.	1 PLI	300,14 €	1,77 €	15,99 €	282,38 €
Eftrenonacog alfa 500 I.E.	1 PLI	588,95 €	1,77 €	31,98 €	555,20 €
Eftrenonacog alfa 1 000 I.E.	1 PLI	1 166,58 €	1,77 €	63,96 €	1 100,85 €
Eftrenonacog alfa 2 000 I.E.	1 PLI	2 297,62 €	1,77 €	127,93 €	2 167,92 €
Eftrenonacog alfa 3 000 I.E.	1 PLI	3 417,60 €	1,77 €	191,89 €	3 223,94 €
Nonacog alfa 500 I.E.	1 TRS	563,25 €	1,77 €	30,56 €	530,92 €
Nonacog alfa 2 000 I.E.	1 TRS	2 197,97 €	1,77 €	122,23 €	2 073,97 €
Nonacog alfa 3 000 I.E.	1 TRS	3 268,12 €	1,77 €	183,35 €	3 083,00 €
Nonacog beta pegol 500 I.E.	1 PLI	948,97 €	1,77 €	51,91 €	895,29 €
Nonacog beta pegol 3 000 I.E.	1 PLI	5 511,71 €	1,77 €	311,48 €	5 198,46 €
Nonacog gamma 250 I.E.	1 PLI	302,43 €	1,77 €	16,12 €	284,54 €
Nonacog gamma 500 I.E.	1 PLI	593,54 €	1,77 €	32,24 €	559,53 €
Nonacog gamma 1 000 I.E.	1 PLI	1 175,79 €	1,77 €	64,47 €	1 109,55 €
Nonacog gamma 2 000 I.E.	1 PLI	2 315,47 €	1,77 €	128,94 €	2 184,76 €
Nonacog gamma 3000 I.E.	1 PLI	3 444,37 €	1,77 €	193,42 €	3 249,18 €
<i>aus humanem Plasma gewonnener Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>					
ALPHANINE 500 I.E.	1 TRS	463,30 €	1,77 €	25,03 €	436,50 €
ALPHANINE 1000 I.E.	1 TRS	915,30 €	1,77 €	50,05 €	863,48 €
Abkürzungen: PLF = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tab: 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 und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

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

Referenzen:

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 B, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor-IX-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 19. März 2026 nach Nr. 6 folgende Angaben eingefügt:

Concizumab

Beschluss vom: 19. März 2026

In Kraft getreten am: 19. März 2026

BAnz AT 05.05.2026 B5

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 mittelschweren/schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-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 und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

circa 290 – 490 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):

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-124), sofern nicht anders indiziert.

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-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-IX-Präparate</i>		
Albutrepenonacog alfa		
	Erwachsene	283 563,11 € – 393 582,80 €
	12 bis < 18 Jahre	154 940,71 € – 347 681,86 €
Eftrenonacog alfa		
	Erwachsene	254 823,18 € – 345 048,37 €
	12 bis < 18 Jahre	141 874,55 € – 295 793,45 €
Nonacog alfa		
	Erwachsene	329 950,90 € – 439 814,06 €
	12 bis < 18 Jahre	189 353,46 € – 375 201,10 €
Nonacog beta pegol		
	Erwachsene	317 484,38 €
	12 bis < 18 Jahre	181 529,95 € – 270 839,77 €
Nonacog gamma		
	Erwachsene	347 735,22 € – 695 939,02 €
	12 bis < 18 Jahre	199 468,59 € – 598 552,25 €
<i>aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate</i>		

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient	
Human-plasmatische Präparate ⁶		
	Erwachsene	157 671,45 € – 368 378,60 €
	12 bis < 18 Jahre	78 835,72 € – 315 256,55 €

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 und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. 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 %.

⁶ Kostendarstellung basierend auf den Angaben der Fachinformation zu Alphanine. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar.

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 05.05.2026 B5

<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 B, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor IX-Inhibitor)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Concizumab
- **Handelsname:** Alhemo
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie B (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-10-01-D-1238

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
- **Verfahrensstatus:** 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 1,02 MB)

Modul 4
(PDF 1,66 MB)

Anhang zu Modul 4
(PDF 7,00 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,44 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 mittelschweren / schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe

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

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 621,83 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 272,19 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-1238*). 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 B, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor IX-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
Pfizer Pharma GmbH	23.01.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2026
CSL Behring GmbH	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. med. 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
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Dr. Lade	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Bardinet	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
CSL Behring GmbH						
Hr. PD Dr. Gromer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
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®) - A25-124 / Verfahrensnummer D-1238
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 Erstzulassung 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 Versorgung [10].</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Anwendung oder nur</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 mittelschweren/schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-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-IX-Präparaten 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 und mittelschwerer Hämophilie B (FIX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-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 ($\text{FIX} \leq 2\%$) 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 A. • Bewertung der Epidemiologie <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung der Zielpopulation für Hämophilie B B. • Bewertung der Jahrestherapiekosten <ul style="list-style-type: none"> - Dosierung von Albutrepenonacog alfa 	<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">- Heranziehen eines altersgewichteten patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichtes über die gesamte Zielpopulation- Stückelung von Eftrenonacog alfa- Kosten pro Präparate für Haemonine- 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		
A25-124 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 beigelegt 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung der Epidemiologie:		
A25-124 S. II.9 Z. 1 ff.	<p>Berechnung der Zielpopulation für Hämophilie B</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Der pU trifft die Annahme, dass zwischen 0 % und 100 % der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %) in das Anwendungsgebiet von Concizumab (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 %) fallen. Diese Annahme ist aufgrund fehlender, weiter differenzierterer Daten des DHR [2] bezüglich der Verteilung der Faktorrestaktivität in den Fallzahlen nachvollziehbar, führt allerdings zu Unsicherheit. Folglich könnte die untere Grenze tendenziell unterschätzt und die obere Grenze tendenziell überschätzt sein.</i></p> <p><i>Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unsicher zu bewerten.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem vorliegenden Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde. Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund fehlender Daten bezüglich der Verteilung der Faktorrestaktivität in den Fallzahlen mit Unsicherheit behaftet, weshalb in der Tendenz die untere Grenze unterschätzt, und die obere Grenze überschätzt sein könnte. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragung der Prävalenzrate der männlichen Kinder und Jugendlichen mit Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren auf die Anzahl der Jugendlichen.</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 die Berechnung der Zielpopulation für das AWG HB bestmöglich und plausibel durchgeführt wurde.</p> <p>Die Schätzung der Patientenzahl mit schwerer HB folgt denselben methodischen Schritten wie die Berechnung der Patientenzahl mit schwerer HA (siehe Nutzenbewertung A25123, [22]). Diese Methodik wurde vom IQWiG als plausibel bewertet. Vor diesem Hintergrund sieht Novo Nordisk die Berechnung der Anzahl schwerer HB-Patienten ebenfalls als nachvollziehbar und methodisch konsistent an.</p> <p>Die bestehende Unsicherheit in der Zielpopulation des AWG HB bezieht sich ausschließlich auf die Anzahl der Patienten mit mittelschwerer HB und einer Faktorrestaktivität von $\leq 2\%$. Hintergrund ist, dass Concizumab nur für Patienten mit einer Faktorrestaktivität von $\leq 2\%$ zugelassen ist. Das Deutsche Hämophileregister sowie weitere verfügbare Quellen differenzieren im Bereich der mittelschweren HB jedoch systematisch nur die Kategorie $> 1\%$ bis $\leq 5\%$. Eine spezifischere Datengrundlage, die eine exakte Abgrenzung der Subgruppe $> 1\%$ bis $\leq 2\%$ erlauben würde, liegt nicht vor.</p> <p>Novo Nordisk erkennt daher die Einschätzung des IQWiG an, dass die Annahme, welcher Anteil der Patienten mit mittelschwerer HB</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>(Faktorrestaktivität > 1 % bis ≤ 5 %) in das engere Indikationsfenster von Concizumab fällt, mit Unsicherheit behaftet ist. Gleichzeitig möchte Novo Nordisk betonen, dass dieser Ansatz zum jetzigen Zeitpunkt das bestmögliche und methodisch angemessenste Vorgehen darstellt.</p> <p>Fazit: Insgesamt ist somit klar zu unterscheiden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Anzahl der Patienten mit schwerer HB ist bestmöglich und konsistent kalkuliert. - Eine Unsicherheit besteht ausschließlich hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mittelschwerer HB und unterschiedlicher FIX-Restaktivität – bedingt durch die Lücke in der verfügbaren Datenlage. - Insgesamt sind die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation als plausibel zu bewerten auf Basis der verfügbaren Daten. 	
Bewertung der Jahrestherapiekosten		
<p>A25-124 S. II.10 Z. 27 ff.</p>	<p>Dosierung von Albutrepenonacog alfa (HB)</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></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.</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><i>„Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformationen von Albutrepenonacog alfa [6] neben dem vom pU ausgewiesenen üblichen Behandlungsmodus manche Patientinnen und Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, mit bis zu 75 IE/kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden können.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u></p> <p>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 B entsprechend dargestellt.</p> <p>Fazit: Die Berechnung orientiert sich somit an der standardmäßig empfohlenen Dosierung und bildet die übliche Versorgungspraxis ab.</p>	<p>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>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)
A25-124 S. II.10 Z. 27 ff.	<p>Heranziehen eines altersgewichteten patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichtes über die gesamte Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><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></p> <p>Novo Nordisk betrachtet die im Dossier angewandte Methodik – die Verwendung eines altersgewichteten und patientenzahladjustierten durchschnittlichen Körpergewichtes – 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</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 Körpergewichtes 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> <p>Die Darstellung der Kosten erfolgt durch die Angabe der preisgünstigsten sowie preisintensivsten, möglichen Dosierung. Die Dosierungsspanne kann dabei sowohl von der Häufigkeit der Applikation als auch vom Körpergewicht abhängig sein</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>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>Grundsätzlich können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.</p>
A25-124	<p>Stückelung von Eftrenonacog alfa in Modul 3 B</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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)
S. II.11 Z. 15 ff.	<p>„Für Eftrenonacog alfa gibt der pU für die obere Grenze in Modul 3 B zwar an, mit einer Stückelung von 2 x 3000 Internationalen Einheiten (IE) + 1 x 1000 IE + 2 x 500 IE pro Behandlungstag zu rechnen (8000 IE), verwendet für die Berechnung jedoch eine Stückelung von 2 x 3000 IE + 1 x 2000 IE + 1 x 500 IE (8500 IE) [15]. Letztere ist korrekt, da ansonsten die vom pU berechnete Tagesdosis von 8287 IE nicht erreicht werden würde.“</p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u></p> <p>Aus Sicht von Novo Nordisk ist es sachgerecht, für die Berechnung die Stückelung von 2 x 3000 Internationale Einheit (IE) + 1 x 2000 IE + 1 x 500 IE (insgesamt 8500 IE) zugrunde zu legen, da diese die Berechnungslogik und die angegebene Tagesdosis konsistent abbildet.</p> <p>Fazit: Für die Berechnung des Jahrestherapiekosten für Eftrenonacog alfa ist die Stückelung von 2 x 3000 IE + 1 x 2000 IE + 1 x 500 IE heranzuziehen.</p>	
A25-124	Kosten pro Präparat für Haemonine in Modul 3 B	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)
S. II.11 Z. 26 ff.	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> <i>„Für Haemonine gibt der pU in Modul 3 B für die Präparate mit 500 IE und 1000 IE zwar zu geringe Kosten pro Präparat an (531,29 € bzw. 1053,07 €), rechnet jedoch für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten mit den korrekten Kostenangaben pro Präparat (540,17 € bzw. 1070,82 €).“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u> Novo Nordisk hält es für plausibel, dass für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Kostenansätze für Haemonine von 540,17 € für 500 IE bzw. 1070,82 € für 1000 IE berücksichtigt wurden.</p> <p>Fazit: Für die Berechnung des Jahrestherapiekosten für Haemonine ist mit 540,17 € für 500 IE bzw. 1070,82 € für 1000 IE zu kalkulieren.</p>	
A25-124 S. II.12 Z. 5 ff.	<p>Zusätzliche GKV-Kosten: Preis für Einmalnadeln</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></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</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><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></p> <p>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.</p> <p>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 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>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 zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</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)
A25-124 S. II.12 Z. 8 ff.	<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-IX-Präparate gibt der pU Leistungen für die Bestimmung des Faktors IX und der Hemmkörperbestimmung gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) an. Grundsätzlich ist eine Berücksichtigung von Leistungen zur Bestimmung des Faktors IX und der Hemmkörperbestimmung auf Basis der Fachinformation [6-14] überwiegend nicht zwingend notwendig.“</i></p> <p><u>Position von Novo Nordisk:</u></p> <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 Nonacog alfa (BeneFIX, Pfizer) unter Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der</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>Anwendung“ zu entnehmen, dass „zur Festlegung der benötigten Dosis [...] im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor IX-Spiegel empfohlen“ werden und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu entnehmen“, dass „[...] Patienten [...] sorgfältig auf die Bildung von Faktor-IX-Hemmkörpern hin überwacht werden [...]“ sollten [23]. Vergleichbare Therapieempfehlungen finden sich ebenfalls in den Fachinformationen von: Albutrepenonacof alfa (Idelvion, CSL Behring), Nonacog gamma (Rixubis, Takeda), Blutgerinnungsfaktor IX human (Alprolix, Sobi; AlphaNine, Grifols; Octanine, Octapharma; Haemonine, Biotest; Immunine, Takeda) [24-30].</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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Concizumab (Hämophilie A); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff am: 07.01.2026]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.60584/A25-123>.
23. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation BeneFIX[®], Stand 09/2020. 2020 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/004652/benefix-r-250-500-1000-2000-3000-i-e>.
24. CSL Behring GmbH. Fachinformation IDELVION, Stand 09/2023. 2023 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021086/idelvion>.
25. Takeda GmbH. Fachinformation RIXUBIS, Stand 07/2022. 2022 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020564/rixubis>.
26. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation ALPROLIX, Stand 04/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021558/Alprolix>.
27. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation AlphaNine[®] 500/1000, Stand 06/2021. 2021 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008364/alphanine-r-500-1000>.
28. Octapharma GmbH. Fachinformation OCTANINE F, Stand 05/2025. 2025 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/006503/octanine-r-f-500-1000>.

29. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemonine® 500/1000, Stand 11/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011602/haemonine-r-500-1000>.
30. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 600 I.E., Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 15.01.2026]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014314/immunine-600-i-e>.

Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Concizumab (Alhemo®) (Hämophilie B, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor IX-Inhibitoren)
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Subkutane Applikation von Concizumab</u></p> <p>Durch neue Applikationsformen können sich im Allgemeinen für chronisch erkrankte Patienten mit lebenslangem Behandlungsbedarf relevante Vorteile in der Versorgung und Alltag ergeben.</p> <p>Eine subkutane Anwendung ermöglicht nicht nur eine einfache Selbstbehandlung, sondern steigert auch die Alltagstauglichkeit der Therapie sowie die Flexibilität im Alltag. Nicht-intravenöse Darreichungsformen sind besonders wichtig für Patienten, die noch nicht oder nicht mehr in der Lage sind sich selbst intravenös zu behandeln. Darüber hinaus kann es Versorgungssysteme entlasten. Die Möglichkeit zur Selbstinjektion reduziert den Bedarf an pflegerischer Unterstützung und logistischem Aufwand in der Versorgung – ein relevanter Aspekt angesichts begrenzter Ressourcen im Gesundheitswesen.</p> <p>Studien zeigen, dass Patienten eine subkutane über eine intravenöse Applikationsform bevorzugen [1, 2, 3] – nicht zuletzt aufgrund der einfacheren Anwendung und geringeren Belastung im Alltag.</p> <p>Concizumab bietet eine subkutane Therapieoption für Patienten mit Hämophilie, welche durch die einfache und flexible Anwendung eine Steigerung der gesundheitsbezogene Lebensqualität erfahren könnten.</p> <p>Aus diesen Gründen sollte die neue Applikationsform bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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)

Literaturverzeichnis

[1] Garcia V.C., Mansfield C., Pierce A., Leach C., Smith J.C., Afonso M. Patient and caregiver preferences for haemophilia treatments: A discrete-choice experiment. *Haemophilia*. 2024. 30(2):375-387. doi: <https://doi.org/10.1111/hae.14928>.

[2] Lu H., Whitty J., Gould T., Colavecchia C., Coulter J., Dunn N., Chowdary P., Wilcox L. J., Cappelleri J. C., Christopher S. A., Sohn A., Hauber B. Patient and Caregiver Preferences for Hemophilia Prophylactic Treatments: A Discrete Choice Experiment. *Blood*. 2024. 144 (Supplement 1): 2591. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-207425>

[3] 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. 13:191-199. doi: <https://doi.org/10.2147/JBM.S242219>

5.2 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 mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten 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:	

5.3 Stellungnahme: CSL Behring GmbH

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Concizumab/Alhemo
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Hämophilie B</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Anwendungsgebiet der Hämophilie B als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate benannt.</p> <p>CSL Behring sieht dagegen ausschließlich rekombinante Faktor IX (FIX)-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (extended half-life products, EHL). Dies umfasst die Wirkstoffe Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa und Nonacog beta pegol.</p> <p>Bereits im Nutzendossier von Albutrepenonacog alfa vom 15.10.2021 (Vorgangsnummer 2021-10-15-D-734) wurde eine vergleichbare ZVT im Anwendungsgebiet der Hämophilie B ausführlich hergeleitet. In den dazugehörigen schriftlichen Stellungnahmen und in der mündlichen Anhörung haben auch die Kliniker der Fachgesellschaften erläutert, dass die modernen EHL-Produkte der „Goldstandard“ in der Versorgung der Hämophilie B Patienten.</p> <p>Von diesem Hintergrund sind plasmatische und rekombinante Faktor IX-Präparate mit einer Standard-Halbwertszeit nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Concizumab sollte entsprechend angepasst werden (rekombinante Faktor IX (FIX)-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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-IX-Präparate jedoch als gleichwertig anzusehen. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-IX-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B vorzuziehen sind.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der rekombinanten Faktor-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog alfa und Eftrenonacog alfa) lassen sich keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen.</p> <p>Eine mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion ist nur bei Patientinnen und Patienten mit</p>

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorhandenen Faktor-IX-Inhibitoren zugelassen und kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Mit dem Gentherapeutikum Etranacogen Dezaparvovec liegt eine weitere Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet vor, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Etranacogen Dezaparvovec für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei dem Antikörper Marstacimab handelt es sich um eine neue Therapieoption zur Behandlung der schweren Hämophilie B 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>Zusammenfassend bestimmt der G-BA für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (FIX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie.</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 Hämophilie B
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 B. Concizumab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-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 1051 1379 1286"> <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-IX-Präparaten</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-IX-Präparaten	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-IX-Präparaten	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 B ist der Einsatz von rekombinanten, Halbwertszeit-verlängerten Faktor-IX-Präparaten. 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 B wurden 36 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. • Concizumab beruht auf einem neuen Wirkprinzip. Es ist ein hochwirksames Arzneimittel zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber dem bisherigen Standard ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Es werden die Schweregrade leicht, mittelschwer (moderat) und schwer unterschieden. Nach der klassischen Einteilung werden die Schweregrade durch das</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>Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels definiert [1]. Für das Jahr 2023 wurden 455 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register (DHR) gemeldet [2].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, 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 B stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate 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>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) [5]. Marstacimab wird einmal wöchentlich subkutan appliziert.</p> <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. Die relevanten Studiendaten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Wirksamkeit von Concizumab bei Patienten mit schwerer Hämophilie B</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate (ABR) ²	
EXPLORER8 [6], Dossier	schwere Hämophilie B	36 (1: 2)	keine Prophylaxe	Concizumab	14,8 vs 3,1 ³ 0,21 ⁴ p < 0,0001	
<p>¹N – Anzahl Patienten, ²ABR – Annualisierte Blutungsrate; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten wurde Concizumab im September 2025 für die EU in dieser Indikation zugelassen.</p>						

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 Auflistung des G-BA ist umfassend, entspricht allerdings nicht mehr der Versorgung. In Leitlinien empfohlen und in der Versorgung eingesetzt werden die rekombinanten, Halbwertszeit-verlängerten FIX-Präparate. Aktuell steht auch Marstacimab zur Verfügung.</p> <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-IX-Präparate jedoch als gleichwertig anzusehen. Es wurden weder hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit noch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos evidenzgesicherte Angaben gefunden, die dazu führen würden, dass rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-IX-Präparate regelhaft in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B vorzuziehen sind.</p> <p>Aus den vorliegenden G-BA Beschlüssen zur Nutzenbewertung der rekombinanten Faktor-IX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Wirkstoffe Nonacog beta pegol, Albutrepenonacog</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>alfa und Eftrenonacog alfa) lassen sich keine vergleichenden Aussagen zur Wirksamkeit, Sicherheit und zum Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen rekombinanten oder plasmatischen Faktor-IX-Präparaten ableiten, da keine vergleichenden Studien vorlagen.</p> <p>Bei dem Antikörper Marstacimab handelt es sich um eine neue Therapieoption zur Behandlung der schweren Hämophilie B 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 B bestand aus zwei Armen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm 1: Kontrolle – keine Prophylaxe n= 12 	<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>- Arm 2: Concizumab n= 24</p> <p>Aufgenommen in die Studie 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 [6, 7].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, 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 B. 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 0,21; 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 [7] 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.</p> <p>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 B, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

	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	64 (100%)
Patient-years of exposure	47·0
Total adverse events	42 (66%)	173	3·684	368·4
Serious adverse events	7 (11%)	10	0·213	21·3
Fatal adverse events*	0
Adverse events leading to drug discontinuation†	2 (3%)	2	0·043	4·3
Thromboembolic events‡	0
Thromboembolic events after the trial restart with the new dosing regimen until confirmatory analysis cut-off	0
Hypersensitivity type reactions	0
Injection-site reactions	12 (19%)	27	0·575	57·5
Medication errors	3 (5%)	3	0·064	6·4

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

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>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, systemischen, 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> <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. Vor der Unterbrechung der Studie traten bei zwei Patienten in der Gesamtstudie nicht tödliche thromboembolische Ereignisse auf.</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>	

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. 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>
	<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>Es basiert auf der Hemmung des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI). Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:</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 mittelschweren/schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper.</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><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 B und Hemmkörpern lag unter Concizumab signifikant niedriger als in der Beobachtungsgruppe. Die Verträglichkeit ist insgesamt gut, 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 rekombinanten, Halbwertszeit-verlängerten Faktor-IX-Präparaten oder mit Marstacimab.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten 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 und</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)
	Concizumab ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel zur Vermeidung von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber einem aktiven Komparator ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.	mittelschwerer Hämophilie B (FIX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit Indikation zur Routineprophylaxe der Zusatznutzen für Concizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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. 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)
6. 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)
7. 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 Hämostasenforschung 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 Hämostasenforschung 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: 2022-B-309 Concizumab

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

Concizumab

[Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B mit und ohne Inhibitoren]

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 des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

- Albutrepenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 1. Dezember 2016 und Beschluss vom 7. April 2022)
- Eftrenonacog alfa (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 15. Dezember 2016)
- Nonacog beta pegol (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 19. April 2018)

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	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Concizumab wird angewendet als Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit <ul style="list-style-type: none"> - Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren - schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren.
Faktor-IX-Präparate	
Rekombinante Präparate	
Nonacog alfa B02BD09 BeneFix®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 09/2020]</i>
Nonacog gamma B02BD29 Rixubis®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. <i>[FI 11/2019]</i>
Albutrepenonacog alfa B02BD33 Idelvion®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 02/2021]</i>
Nonacog beta pegol B02BD36 Refixia®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). <i>[FI 02/2022]</i>
aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate	
Faktor IX	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bzw.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

B02BD04 AlphaNine® Berinin® Mononine® Octanine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel)
Faktor IX B02BD04 Haemonine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter. <i>[FI 05/2022]</i>
Faktor IX B02BD04 Immunine®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen. <i>[FI 08/2022]</i>
Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren	
Kombinationspräparate aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X Beriplex® Cofact® B02BD01	<ul style="list-style-type: none"> - [...] - Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenem Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen <i>[FI Beriplex, 04/2022]</i>
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®	<ul style="list-style-type: none"> - [...] - 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. <i>[FI 06/2022]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	<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> <p>[FI 07/2022]</p>
Weitere Präparate	
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven®	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen <u>im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</u> 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 <p>[...]</p> <p>[FI 05/2022]</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-309 (Concizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen	28

Abkürzungsverzeichnis

AICC	Anti-Inhibitor Coagulant Complex
AJBR	annualized joint bleeding rates
APCC	Activated Prothrombin Complex Concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CB	consensus based
CFC	Clotting factor concentrates
CVAD	central venous access devices
CWH	child with haemophilia
DDAVP	Desmopressin
EHL	Extended half-life
FEIBA	Factor eight inhibitor bypassing activity
FFP	Fresh frozen plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICH	intracranial hemorrhage
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NF	Nanofiltered
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCC	prothrombin complex concentrates
PK	pharmacokinetic
PTP	previously treated patients
PUP	previously untreated patients
PWH	people with haemophilia
RR	Relatives Risiko
SHA	severe haemophilia A
SHB	severe haemophilia B
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

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Personen ab 12 Jahren mit

- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren
- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-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 Indikation Hämophilie B 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.

Die Erstrecherche wurde am 15.02.2022 durchgeführt, die folgende am 10.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 355 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. 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Olasupo OO et al., 2021 [1].

Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B

Fragestellung

To determine the effectiveness of clotting factor concentrate prophylaxis in managing previously treated individuals with hemophilia A or B, for improving short- and long-term outcomes measured by one or more of the following.

Methodik

Population:

- individuals with congenital hemophilia A or B, receiving secondary prophylaxis

Intervention:

- intravenous clotting factor concentrates administered as prophylactic treatment in any formulation (e.g. fresh frozen plasma, cryoprecipitate, lyophilised plasmaderived clotting factor concentrate, or recombinant clotting factor concentrate), any concentration, any frequency and any dose

Komparator:

- no treatment, placebo, on-demand treatment, or with one or more different prophylaxis regimens

Endpunkte:

- Primary outcomes: 1. Number of joint bleeding episodes or joint bleeding frequency, during the trial, 2. Orthopedic joint score or clinical joint function, 3. QoL on validated scales (disease-specific where possible)
- Secondary outcomes: 1. Number of total bleeding episodes or total bleeding frequency during the trial period, 2. Pain scores, 3. Radiologic joint score or radiologic measurements or descriptions of joint damage, 4. Clotting factor concentrate plasma levels, 5. Time loss to school or employment, 6. Integration into society (i.e. absenteeism), 7. Scores on scales recording feeling of well-being and global functioning, 8. Economic data: cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utilisation, cost-minimisation, 9. Any reported adverse effects or toxicity of clotting factor concentrates (e.g. inhibitors, reactions, transmission of infection)

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of the most recent search of the Group's Coagulopathies Trials Register: 24 February 2021. We also searched the following databases and trial registries: 1. MEDLINE Ovid (1946 to June 2016 – search carried out by authors of a previous version of this review 2. Embase Ovid

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane ROB

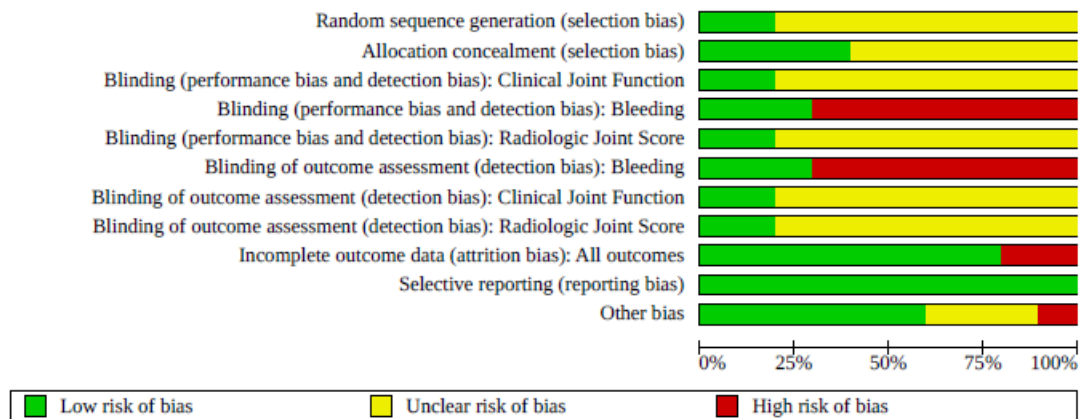
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven Randomised or quasi-randomised controlled trials

Qualität der Studien:

Figure 1. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Comparison of two prophylaxis regimens

Prophylaxis regimen compared with another prophylaxis regimen for previously treated individuals with haemophilia A or B

Patient or population: children or adults with hemophilia A or B

Settings: outpatient

Intervention: secondary prophylaxis

Comparison: secondary prophylaxis

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Prophylaxis regimen	Prophylaxis regimen				
Number of joint bleeding episodes per year (AJBR)	No difference was seen between prophylaxis regimens in any of the studies. Thrice-weekly higher dose prophylaxis regimen compared to a twice-weekly lower dose regimen, MD -1.70 (95% CI -5.06 to 1.66) (LEOPOLD II 2015).		N/A	219 participants (3 trials)	⊕⊕⊕⊕ low^a	We were unable to combine results in a meta-analysis due to the different prophylaxis regimens used in each trial.
Follow-up: 12 months	PK-guided prophylaxis targeting trough levels of 8% to 12% compared to targeting trough levels of 1% to 3%, MD -1.50 (95% CI -3.54 to 0.54) (n = 115 participants) (PROPEL III 2020).					
	Low frequency prophylaxis (100 IU / kg once a week) compared to standard frequency regimen (50 IU / kg twice a week, MD of 1.70 (95% CI -1.09 to 4.49) (Valentino 2014).					
Number of total bleeds per year (ABR)	There was no difference in total number of bleeds between prophylactic regimens in five trials (Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; PROPEL III 2020; Valentino 2012; Valentino 2014).		N/A	310 participants (7 trials)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	Due to heterogeneity of intervention and design, none of the trials we were unable to combine data from any of the trials (LEOPOLD II 2015).
Follow-up: 12 months	A twice-a-week regimen (7.5 IU/kg) was favoured over a once-a-week regimen (15 IU/kg), MD 11.20 (5.81 to 16.59) (Morfini 1976) and a prophylaxis group with dosing producing at least 0.25 IU/mL of factor VIII showed a significant reduction in overall bleed-					



	ing frequency compared to a dosing regimen producing at least 0.01IU/mL once weekly, MD 3.44 (95% CI 2.42 to 4.46) (Aronstam 1976).				
Treatment-related adverse events	One trial reported no difference in total treatment-emergent adverse events, MD 1.00 (95% CI 0.54 to 1.84) at 32 weeks (Valentino 2014). A further trial reported no difference between treatment regimens in mean rates of adverse events (Valentino 2012).	N/A	223 participants (3 trials)	⊕⊕⊕⊕ very low a,d	Three trials did not report the rate of adverse events by treatment groups (Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; Morfini 1976). The LEOPOLD II trial reported three treatment related adverse events but gave no further detail (LEOPOLD II 2015). There was no reported inhibitor development reported in six of the trials in this comparison (Aronstam 1976; Aronstam 1977; LEOPOLD II 2015; Morfini 1976; Valentino 2012; Valentino 2014).
Follow-up: 32 weeks to 12 months	In the study targeting different trough levels, no serious adverse event was treatment-related in the arm targeting trough levels of 1% to -3%, and in the arm targeting trough levels of 8% to -12%, one serious adverse event was estimated to be treatment-related (PROPEL III 2020).				

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ABR: annualised bleed rate; AJBR: annualised joint bleed rate; CI: confidence interval; FIX: factor IX; RR: risk ratio; MD: mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded twice due to risk of bias in the included trials, particularly across the domains of randomisation and allocation concealment. The trials were also considered at high risk of bias due to lack of blinding

b. Downgraded once due to imprecision as a result of small sample sizes. Although the total number of participants included in this outcome is 390, none of the studies could be combined and so we have based our assessment on the numbers in individual trials. The two trials that showed a difference between regimens included nine and 10 participants.

c. Downgraded twice due to an unclear or high risk of bias across many of the domains with particular concern around randomisation procedures, allocation concealment and blinding.

d. Downgraded once due to imprecision from small sample size and low event rates. Although the total number of participants is reasonable, none of the trials could be combined and so we have based our judgement on the numbers in the individual trials.

Summary of findings 2. Prophylaxis with standard therapeutic factor concentrate compared to pegylated liposome FVIII formulation

Prophylaxis with standard clotting factor concentrate compared with pegylated liposome FVIII formulation for previously treated individuals with haemophilia A

Patient or population: children or adults with hemophilia A

Settings: outpatient

Intervention: prophylaxis using investigational BAY 79-4980

Comparison: standard secondary prophylaxis

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Prophylaxis using investigational BAY 79-4980	Standard prophylaxis				
AJBR Follow-up: 12 months	The mean number of joint bleeding in the prophylaxis arm using investigational drug BAY 79-4980 was 12.2.	The mean number of joint bleeding in the standard prophylaxis regimen (5.0), was 7.20 lower (11.01 lower to 3.39 lower)	MD -7.20 (-11.01 to -3.39)	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	More participants withdrew consent in the investigational drug arm. The trial was prematurely discontinued by the sponsor based on the recommendation of an independent data and safety monitoring board.
ABR Follow-up: 12 months	The mean number of total bleeds in the prophylaxis arm using investigational drug BAY 79-4980 was 15.	The mean number of total bleeds in the standard prophylaxis regimen (5.8), was 9.20 lower (13.07 lower to 5.33 lower)	MD -7.20 (-13.07 to -5.33)	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	More participants withdrew consent in the investigational drug arm. The trial was prematurely discontinued by the sponsor based on the recommendation of an independent data and safety monitoring board.
Any reported adverse effects Follow-up: 12 months	No specific information was given about the presence/absence of adverse events in the BAY 79-4980 group.	One participant in the prophylaxis group reported three serious adverse events, which were deemed to be drug related.	Not estimable	143 participants (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ low a,b	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ABR: annualised bleed rate; **AJBR:** annualised joint bleed rate; **CI:** confidence interval; **MD:** mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded once due to high risk of bias due to attrition bias from incomplete outcome data.

b. Downgraded once due to premature study discontinuation.

Summary of findings 3. Prophylaxis regimen versus on-demand treatment

Prophylaxis regimen compared with on-demand treatment for previously treated individuals with haemophilia A or B

Patient or population: children and adults with haemophilia A or B

Settings: outpatient

Intervention: secondary prophylaxis

Comparison: on-demand treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	On-demand treatment	Prophylaxis regimen				
Number of joint bleeding episodes or joint bleeding frequency Follow-up: 12 months	The mean number of joint bleeding episodes in the on-demand treatment group was 34	The mean number of joint bleeding episodes in the prophylaxis regimen group was 30.34 lower (46.95 lower to 13.73 lower)	MD -30.34 (-46.95 to -13.73)	164 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{a,b}	The data from the A-LONG trial suggests the same; however, these data were reported with medians, hence could not be included in the analysis.
Number of total bleeds per year	The mean number of total bleeds in the	The mean number of total bleeds in the prophylaxis regimen group was	MD -40.24 (-64.04 to -16.44)	164 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ low ^{a,b}	The data from the A-LONG trial suggests the same effect; however, these data were reported
or bleeding frequency Follow-up: 12 months	on-demand treatment group was 44	40.24 lower (64.04 lower to 16.44 lower)				with medians, hence could not be included in the analysis (A-LONG 2014). When comparing the overall bleeding frequency in 9 participants in the Aronstam cross-over trial, there was a significant reduction in the overall bleeding frequency in the prophylaxis group
Any reported adverse events Follow-up: 12 months	415 per 1000 (27 per 65)	712 per 1000 (47 per 66) The number of participants with adverse events in the prophylaxis regimen group was 1.71 times higher (1.24 times higher to 2.37 times higher)	RR 1.71 (1.24 to 2.37)	131 (2 trials)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	The 2 trials were open-label trials with unclear risk of bias for randomised sequence generation (A-LONG 2014; SPINART 2013). The LEOPOLD II trial did not give the distribution of adverse events across groups, but there were 3 reported treatment-related adverse events while no participant developed an inhibitor during the course of treatment (LEOPOLD II 2015). In the 1976 Aronstam trial, one participant developed antigen-negative hepatitis and was removed from the remaining duration of the trial (Aronstam 1976).

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **RR:** risk ratio; **MD:** mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate.

a. Downgraded once due to high risk of bias due to performance and detection bias attributed to open-label studies.

b. Downgraded once due to high levels of heterogeneity across trials.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is evidence from randomised controlled trials that the use of prophylactic clotting factor concentrate may result in reduced frequency of total bleeds, and likely improves joint function and quality of life in people with severe or moderate haemophilia A and B.

3.2 Systematische Reviews

Im Anwendungsgebiet liegen keine relevanten systematischen Reviews vor.

3.3 Leitlinien

Srivastava A et al., 2020 [3].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung/Fragestellung

Guideline for the management of haemophilia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität 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)

FIX CFCs

- All currently marketed plasma-derived and recombinant FIX products are listed in the WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. 3 Consult the individual product inserts for details.
- FIX CFCs are categorized into two classes:
 - Pure FIX CFCs, which may be plasma-derived or recombinant (see below for information on EHL FIX CFCs);
 - FIX CFCs that also contain factors II, VII, IX, and X, known as prothrombin complex concentrates (PCCs), which are nowadays only rarely used. Whenever possible, the use of pure FIX concentrates is preferable for the treatment of hemophilia B 8,9 as they are associated with a reduced risk of thrombosis and disseminated intravascular coagulation compared to PCCs, particularly in the following instances:
 - surgery;
 - liver disease;
 - intensive exposure, i.e., prolonged therapy at high doses;
 - previous thrombosis or known thrombotic tendency;
 - concomitant use of drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents.

Recommendation 5.3.3:

- For treatment of FIX deficiency in patients with hemophilia B, the WFH recommends a product containing only FIX rather than prothrombin complex concentrates (PCCs), which also contain other clotting factors, such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture and may predispose the patient to thromboembolism.

REMARK: Pure FIX products have reduced risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation, compared to what was observed with large doses of older-generation PCCs.

REMARK: Current PCCs are considered safer than earlier products due to the inclusion of coagulation inhibitors such as heparin, antithrombin, and proteins C, S, and Z. Nevertheless, in cases of intensive treatment (e.g., perioperative management), prothrombotic clotting factors may accumulate in plasma and may increase the risk for thromboembolic complications. When PCCs are used in high doses in order to normalize FIX levels, thromboprophylaxis should be considered. CB

Recommendation 5.3.4:

- For hemophilia B patients requiring prolonged therapy at high doses, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.5:

- For hemophilia B patients undergoing surgery, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.6:

- For hemophilia B patients with liver disease, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.7:

- For hemophilia B patients with previous thrombosis or known thrombotic tendency, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Recommendation 5.3.8:

- For hemophilia B patients concomitantly using drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents, the use of pure FIX concentrates is recommended over prothrombin complex concentrates. CB

Dosage/administration

- FIX CFCs are available in vials labelled with the product potency, ranging from approximately 250-4000 IU per vial.
- In the absence of an inhibitor, each IU of plasma-derived or recombinant SHL FIX per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FIX level by approximately 1 IU/dL.
- The half-life of SHL FIX is approximately 18-24 hours. Guidelines for PK studies on FIX CFCs include at least 8 blood samplings taken over a period of 72 hours (additional samplings over up to 2 weeks for EHL FIX). However, for dose tailoring in routine practice, useful PK parameters can be estimated from population PK models which enable Bayesian estimation of individual PK from limited samples. 15

Recommendation 5.3.9:

- For patients with hemophilia B receiving FIX concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends 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 1-2 weeks), or with limited sampling in combination with population PK estimates. CB

- Unmodified recombinant FIX (rFIX) CFCs have a lower recovery than plasma-derived FIX CFCs, such that each unit of FIX infused per kilogram of body weight will raise FIX activity by approximately 0.8 IU/dL in adults and 0.7 IU/dL in children under 15 years of age. 22
- To calculate dosage, multiply the patient 's weight in kilograms by the FIX level in IU/dL desired.
 - Example: 50 kg body weight × 40 (IU/dL level desired) = 2000 IU of plasma-derived FIX.
 - For rFIX, the dose is calculated as 2000 IU ÷ 0.8 (or 2000 IU × 1.25) = 2500 IU for adults, and 2000 IU ÷ 0.7 (or 2000 IU × 1.43) = 2860 IU for children.
- FIX CFCs should be infused slowly over several minutes as specified in the product insert. 14 The patient 's peak FIX level should be measured approximately 15-30 minutes after infusion to verify the expected FIX activity of the dose given. 12
- For patients undergoing surgery or those with severe bleeds that require frequent infusions, laboratory monitoring of FIX levels is required including measurement of FIX trough level to aid in the calculation of subsequent doses. (See Chapter 3: Laboratory Diagnosis and Monitoring – Factor assays, and Chapter 9: Specific Management Issues – Surgery and invasive procedures.)
- Purified FIX CFCs may also be administered by continuous infusion (as with FVIII CFCs).
- Allergic reactions may occur with infusions of both recombinant and plasma-derived FIX CFCs (in approximately 2%-4% of cases). These are often associated with anti-FIX inhibitors.

Extended half- life products

Rationale for development of EHL CFCs

- The frequency of infusions using SHL CFCs is associated with an increased burden of treatment and often leads to poor adherence to prophylaxis regimens. 23 Annualized bleeding rates (ABRs) are not always zero with prophylaxis with SHL CFCs, and joint disease can still appear in young adults. 24,25 EHL products were developed to address the need to reduce the treatment burden of prophylaxis and to maintain higher factor trough levels to improve bleed prevention.

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.

Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)

- Recommendation 5.4.2: For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. 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

Recommendation 5.4.2:

- For patients with hemophilia B and an inhibitor with a history of anaphylaxis to FIX-containing clotting factor concentrates, recombinant activated factor VIIa must be administered as activated prothrombin complex concentrate cannot be used. 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.
- See 5.7 Non-factor replacement therapies, below; and Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia – Prophylaxis using non-factor replacement therapies.

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 5.6.6:

- 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

Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia

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 hemophilia 27 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 CFCs. (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 CFCs, 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 CFCs have similar recoveries as SHL FVIII CFCs, 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

Chapter 8: Inhibitors to Clotting Factor

Recommendation 8.2.5:

- For patients with newly diagnosed hemophilia B, the WFH recommends regular inhibitor screening at least every 6-12 months, and then annually.

REMARK : In general, more frequent inhibitor screening should be considered when recurrent bleeds or target joints occur despite adequate factor replacement.

REMARK : Because inhibitor incidence is much lower in hemophilia B than in hemophilia A, experience and evidence are limited.

REMARK : This recommendation places greater value on early inhibitor diagnosis to avoid uncontrolled bleeds and bleeding complications. The requirement for frequent blood draws was considered in relationship to the potential morbidity of uncontrolled or life-threatening bleeds. CB

Recommendation 8.2.6:

- For patients with hemophilia B who are treated with clotting factor concentrate for more than 5 consecutive days, the WFH suggests inhibitor screening within 4 weeks of the last infusion. CB

Recommendation 8.2.7:

- For patients with hemophilia B who fail to respond to adequate clotting factor replacement therapy or who have lower than expected factor recovery or half-life, the WFH suggests inhibitor screening. CB

Recommendation 8.2.8:

- For patients with hemophilia B who develop an allergic reaction to FIX therapy, including anaphylaxis or nephrotic syndrome, the WFH suggests inhibitor screening to determine if an inhibitor is present. CB

Recommendation 8.2.9:

- For patients with severe hemophilia B who undergo major surgery, the WFH suggests preoperative inhibitor screening. CB

8.4 | Hemophilia B and FIX inhibitors

Genetic and environmental risk factors

- FIX inhibitors are almost exclusively seen in patients with severe hemophilia B and very rarely in the milder forms. 67
- Inhibitors in patients with severe hemophilia B are rare and occur most commonly in those with null variants, in which no endogenous clotting factor is produced, in most cases due to large deletion, frame-shift, and nonsense variants. 67,68 There is no known ancestral predilection to inhibitor development in hemophilia B.
- Inhibitor formation in hemophilia B is not thought to be related to type of FIX CFC, and it has been reported in those receiving plasma-derived and recombinant FIX CFCs alike.

Inhibitor incidence

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B occurs infrequently, with a cumulative incidence of up to 5%. 69,70
- The development of an FIX inhibitor is considered the most serious complication in patients with hemophilia B, 9 due not only to loss of response to FIX replacement, but also to the associated risks of anaphylaxis and nephrotic syndrome. 67
- Inhibitor detection in hemophilia B is similar to that in hemophilia A, with most inhibitors occurring after a median of 9-11 exposures, and before 20 exposures, typically before 2 years of age. 18
- Treatment strategies for FIX inhibitors are similar to those for FVIII inhibitors; specifically, they focus on controlling hemostasis and eradicating the inhibitor.
- It is recommended that because of the severity of complications, patients with hemophilia B should be followed closely and screened for inhibitors every 6-12 months after initiating CFC replacement therapy, and annually thereafter.

Disease burden

Anaphylaxis to FIX

- Inhibitor formation in patients with hemophilia B is overall associated with a similar disease burden as in hemophilia A but may also be associated with allergic reaction to FIX CFCs. Anaphylaxis occurs in 50% of hemophilia B patients with inhibitors, 20 and more frequently in those with null mutations. Such reactions may be the first symptom of FIX inhibitor development. 67
- Newly diagnosed severe hemophilia B patients, particularly those with a family history of severe hemophilia B with inhibitors and/ or with genetic variants predisposing to inhibitor development, should be treated in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions for the initial 10-20 exposures to FIX CFCs, with emergency equipment available to treat anaphylaxis. 67 Reactions may also occur later but may be less severe. 20,71

Recommendation 8.4.1:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for an inhibitor to FIX, as an allergic reaction may be the first sign of inhibitor development. CB

Recommendation 8.4.2:

- For patients with hemophilia B and a family history of inhibitors or risk factors for inhibitor development, the WFH recommends monitoring initial infusions in a clinic or hospital setting capable of managing severe allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.3:

- For patients with hemophilia B who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends screening for nephrotic syndrome, as it is more common in FIX inhibitor patients with allergic reactions to FIX. CB

Recommendation 8.4.4:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction/ anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends rFVIIa to treat acute bleeds but is against use of aPCC as it contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction.

REMARK : For patients with hemophilia B and inhibitors and allergic reaction to FIX therapy, the WFH indicates there are insufficient data to recommend desensitization by small, repeated doses of FIX, intravenously or subcutaneously, and recognizes that in some, this approach may worsen an allergic reaction or cause anaphylaxis. If undertaken, FIX desensitization should be performed with caution and under close supervision by experts only. CB

Recommendation 8.4.5:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop anaphylaxis to FIX therapy, the WFH recommends bypass therapy with rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.6:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends treatment based on whether the inhibitor is low-responding or high-responding and whether there is a history of allergic reactions. CB

Recommendation 8.4.7:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors, the WFH recommends use of a FIX-containing product to treat acute bleeds, as long as there is no allergic reaction to FIX. CB

Recommendation 8.4.8:

- For patients with hemophilia B and high-responding FIX inhibitors, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to treat acute bleeds, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Conventional hemostatic bypassing agents

- Alternative hemostatic agents for prevention of spontaneous or traumatic bleeds (prophylaxis) in hemophilia B inhibitor patients include rFVIIa, or, in the absence of an allergic/anaphylactic reaction to FIX, aPCC. 34,47,60,72,73
- Bypass agent prophylaxis in inhibitor patients is not as effective nor as convenient as standard factor prophylaxis is in patients without inhibitors. 72
- For hemostasis, bypass agent therapy with rFVIIa constitutes the standard approach. In general, aPCC may increase risk of anaphylaxis because of FIX content and should be avoided in those with hemophilia B inhibitors (see above). Both agents are effective in treating 90% of musculoskeletal bleeds and can be used in major and minor prophylaxis. 34,72 (See Table 8-5 .)
- As there are no reliable laboratory assays to monitor bypass agent therapy, careful monitoring of hemoglobin levels, blood loss, wound healing, and clinical response to treatment is advised, including patient-reported outcomes and subjective patient feedback.

Recommendation 8.4.9:

- For patients with hemophilia B and inhibitors who use bypass agent therapy, the WFH recommends clinical monitoring and consideration for laboratory monitoring with

thrombin generation and other coagulation tests, although more data are needed to recommend the latter. CB

Recommendation 8.4.10:

- For patients with hemophilia B and inhibitors, the WFH is unable to make a recommendation on the use of immune tolerance induction, as experience with ITI in hemophilia B is limited.

REMARK : In patients with hemophilia B and inhibitors in whom ITI is attempted, high-dose factor replacement protocols should be followed similar to what is recommended for hemophilia A, with strong consideration for the use of immunosuppression. It should be noted the risk of nephrotic syndrome may increase with high-dose ITI. CB

Recommendation 8.4.11:

- For patients with hemophilia B and low-responding FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH has no preference for type of FIX products, but recommends more frequent dosing due to the short FIX half-life. CB

Recommendation 8.4.12:

- For patients with hemophilia B and FIX inhibitors who undergo surgery, the WFH recommends rFVIIa over aPCC, as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.13:

- For patients with hemophilia B and inhibitors and an allergic reaction to FIX who undergo surgery, the WFH prefers rFVIIa over aPCC as aPCC contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction. CB

Recommendation 8.4.14:

For patients with hemophilia B and inhibitors who undergo surgery or an invasive procedure, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis or consumptive coagulopathy. CB

Rayment R et al., 2020 [2].

British Society for Haematology (BSH)

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B.

Zielsetzung/Fragestellung

Guidelines for prophylactic treatment of children and adults with severe haemophilia A (SHA) were produced by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) in 2010, summarising the high-level, evidence-based studies of prophylaxis in boys and advising on the role of prophylaxis in adults with SHA.¹ This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

- Keine Angaben über das Gremium über die Angabe der Autorenschaft hinaus.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst, die Informationen sind auf Nachfrage verfügbar. Es liegen keine Angaben vor, wie mit Interessenkonflikten umgegangen wurden.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Form der Konsensusprozesse nicht dargelegt.
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were searched on 10.9.18 from 2009 onwards: MEDLINE (OvidSP, 1946 to present), Embase (OvidSP, 1974 to present), The Cochrane Library (CDR Reviews & Protocols, CENTRAL, 2018, Issue 9 & 8 respectively), PubMed (publications ahead of print only), Transfusion Evidence Library

LoE und GoR

- Entsprechend GRADE

Empfehlungen

Primary prophylaxis

The bleeding phenotype and clinical outcomes can mostly be predicted from the level of factor VIII (FVIII) or factor IX (FIX). Without prophylaxis, nearly all men with SHA (<1 iu/ dl) and most of those with moderate haemophilia A (MHA) who have levels between 1 and 3 iu/dl will have at least one target joint and some degree of disability due to joint bleeds.^{8,9} For those with MHA, a measured FVIII of 1–2 iu/ dl has been associated with the highest risk of bleeding: median (interquartile range [IQR]) 2.9 (1.4–7.2) joint bleeds per year, despite prophylaxis in 40% compared to 1.4 (0.5–3.4) for those with a level of 3–5 iu/dl.¹⁰ In the UK, adults with MHA (with a level <3 iu/dl) have very similar Haemophilia Joint Health Score (HJHS) to those with SH of the same age.¹¹ However, children with MHA have a worse HJHS than those with SHA, irrespective of whether they are taking prophylaxis, suggesting a discrepancy in the approach to the care of these two groups.¹¹ As detailed previously, there is clear evidence for the use of primary, secondary and tertiary prophylaxis in SHA but little for MHA, although one randomised controlled trial (RCT) did include boys with both SHA and a level of 0–2 iu/dl.³ However, current evidence suggests that those with a level <4 iu/dl develop significant joint damage and should be considered for primary prophylaxis. Clinically, SHA and severe haemophilia B (SHB) are considered indistinguishable although some studies suggest that SHB might be associated with less severe outcomes.¹² Nonetheless, there are insufficient data to be able to treat this cohort differently to those with SHA and a similar approach to initiation and monitoring of prophylaxis is recommended.

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dl. Grade 2C Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

Choice of product

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C

- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C
- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

Emicizumab

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

How to start prophylaxis in children

There are different approaches to commencing prophylaxis in young children. It may be started at the standard full dose, that is, 20–40 u/kg on alternate days and tailored to prevent bleeding. Alternatively, it may be introduced at a reduced frequency, building up to the full dose as soon as possible or based on bleeding phenotype. The latter approach may avoid the need for a CVAD, but there is likely to be suboptimal protection against bleeding, which could have consequences in terms of long-term joint health.⁴⁵ Indeed, allowing joint bleeds to occur whilst using an incremental approach to primary prophylaxis, permitting up to two bleeds per joint in a 3-month period before intensification, has been shown to result in osteochondral changes on MRI at a median age of 88 years, demonstrating inadequate protection against joint damage.⁶ The multidisciplinary team (MDT) should support the introduction of prophylaxis in a CWH. Play therapy can be used to prepare, teach and distract the child, reducing difficulties around venous access.⁴⁶ Psychologists should support the families to address emotional and behavioural issues and anxieties, which might affect both delivery of prophylaxis and the family's quality of life.⁴⁷ Whether prophylaxis is administered through peripheral or central veins is dependent on the ease of venous access, the child and family. However, before inserting a CVAD, the risk of infection and thrombosis should be weighed against the relative ease of venous access.⁴⁸ Younger age and use of external CVAD are associated with higher rates of infections.⁴⁹

Recommendations

- Prophylaxis that is commenced at a reduced frequency should be escalated to full prophylaxis as soon as possible and immediately in the presence of any breakthrough haemarthrosis. Grade 1C
- When introducing a child to prophylaxis the psychosocial needs and social circumstances of the child and his family/carers should be addressed and supported by the haemophilia MDT. Grade 2C
- The route of administration should be agreed with the parent/guardian, according to ease of venous access, the child's compliance, technical abilities and social circumstances. Grade 2C

Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis – pharmacokinetics

- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C

- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

How long should prophylactic factor replacement continue?

Prophylaxis throughout childhood should result in the individual having normal musculoskeletal function and the goal of haemophilia care in adults should be to maintain that function by preventing bleeding. In a single-centre cohort study, where the joint outcomes of adults who discontinued prophylaxis were compared with those who continued, those who discontinued prophylaxis had a worse objective joint assessment score after 10 years.⁷² There is no benefit to a PWH to stopping prophylaxis in adulthood and standard of care should be to continue life-long, unless the PWH chooses to stop.

The most cost-effective regimen required to prevent significant bleeds is unclear. The half-life of FVIII increases with age and there is marked inter-individual variation suggesting increased intervals between doses might be possible in some.⁷³ Repeated estimation of PK in an ageing individual should be considered, especially if he is bleed-free on his existing prophylaxis.

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 10.11.2022

#	Suchfrage
#1	[mh "hemophilia b"]
#2	h*mophili*:ti,ab,kw
#3	((factor NEXT (IX OR 9)) OR F9 OR (F-IX)):ti,ab,kw AND (deficien*):ti,ab,kw
#4	(christmas NEXT disease*):ti,ab,kw
#5	(plasma NEXT thromboplastin NEXT component NEXT deficien*):ti,ab,kw
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Nov 2017 and Nov 2022

Systematic Reviews in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti]

#	Suchfrage
	OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	(factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	christmas disease*[tiab]
5	plasma thromboplastin component deficien*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Olasupo OO, Lowe MS, Krishan A, Collins P, Iorio A, Matino D.** Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(8):Cd014201. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014201>.
2. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020;190(5):684-695.
3. **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):1-158.

[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.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-309

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit

- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren
- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard der Behandlung von Kindern und erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren ist eine Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen mit Faktor IX-Konzentraten mit verlängerter Halbwertszeit.

Standard der Behandlung bei Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern ist eine Therapie bei akuten Blutungen („on demand“) mit Bypassprodukten mit dem Ziel, Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen

Die Wahl der Präparate erfolgt nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der zugelassenen, Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate. Im klinischen Alltag haben die halbwertszeitverlängerten Faktor IX-Präparate die bisher eingesetzten Standard-Halbwertszeit-Faktor IX-Präparate zur Therapie der Hämophilie B weitgehend abgelöst.

Kriterien für die Therapieentscheidung beim und mit dem individuellen Patienten sind bisherige Behandlungserfahrungen, Nachweis bzw. Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern und Erhalt bzw. Erreichen der bestmöglichen Körperintegrität (Gelenkfunktion) und Lebensqualität.

Eine Behandlung als Prophylaxe ist insbesondere indiziert bei

- allen Patienten mit schwerer Hämophilie B
- Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten [1].

Für Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren stehen zur Behandlung von Blutungen rekombinanter Faktor VIIa und aktiviertes Prothrombinkomplexpräparate zur Verfügung.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit

- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren
- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Die Immuntoleranztherapie mit dem Ziel der Hemmkörperelimination ist aufgrund der in etwa der Hälfte der Fälle auftretenden Anaphylaxie bei Faktor IX-Gabe häufig nur in Verbindung mit einer Immunsuppression möglich. Eine suffiziente Blutungsprophylaxe ist bei Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren nicht möglich.

Mit der Zulassung von Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®) für die EU steht seit wenigen Tagen das erste Gentherapie-Produkt zur Behandlung von schwerer Hämophilie B bei Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren und mit einem Antikörper-Titer gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) kleiner 1:700 zur Verfügung. Sobald dieses Präparat in der Versorgung ankommt, wird sich der Therapiestandard erweitern.

Fragestellung

Der Behandlungsstandard hat sich seit unserer letzten gutachterlichen Expertise zu dieser Indikation (noch) nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1]. Aktuell liegen die Daten aus dem Jahr 2019 vor. Für das Jahr 2019 wurden 784 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die Aufteilung nach Schweregrad ist

- schwer: 402 Patienten
- mittel: 161
- leicht: 158
- subklinisch: 63

Die Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie B beträgt in Deutschland 4 pro 1 Mio. Einwohner. Diese Zahlen sind vergleichbar mit Daten aus Österreich und der Schweiz.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit

- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren
- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Patienten mit schwerer Hämophilie B neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen, spontan oder nach geringem Trauma, und nach operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen und/oder verzögerter Blutstillung. Besonders charakteristisch und morbiditätsträchtig sind Einblutungen in Gelenke, vor allem in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Als Zielgelenke werden die Gelenke eines Patienten bezeichnet, in die innerhalb eines Jahres mehr als 3 Blutungen auftraten. Zielgelenke haben wegen der blutungsbedingten Synovialitis (Gelenkinnenhaut-Entzündung) eine besonders hohe Empfindlichkeit für weitere Blutungen. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor für die langfristige Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Grundlage der Therapie bei schwerer Verlaufsform ist deshalb die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten [3].

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

In der Betreuung von Patienten mit Hämophilie B gibt es zwei Ansätze: Behandlung bei Bedarf oder Prophylaxe. Bei der Prophylaxe werden Patienten mit schwerer Erkrankung 2-3mal pro Woche intravenös mit FIX-Präparaten – Reduktion der Applikationsnotwendigkeit auf etwa 1mal alle 14 Tag durch halbwertzeitverlängerte Faktor IX Präparate (s.u.) - infundiert. Die Prophylaxe ist der Bedarfsbehandlung in Bezug auf die Vermeidung langfristiger Gelenkschäden überlegen. Der Zieltalspiegel unter der Substitution ist aufgrund ihrer Seltenheit für die Hämophilie B schlechter untersucht als für die Hämophilie A.

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke.

Ein Problem bei regelmäßig substituierungspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [11]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutation ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperrisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit

- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren
- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren

Ein weiteres belastendes Problem in der prophylaktischen Therapie war die kurze Halbwertszeit (ca. 18 h) der verfügbaren FIX-Präparate. Neue, halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa [5], Eftrenonacog alfa [6, 7] und Nonacog beta pegol [8, 9].

Eine Ergänzung der therapeutischen Optionen ist die Gentherapie [10]. Als erstes Genprodukt wird die Zulassung von Etranacogen Dezaparvovec für die EU erwartet. In zwei einarmigen Studien führte Etranacogen Dezaparvovec bei 57 Patienten zur signifikanten Steigerung der FIX-Aktivität und im intraindividuellen Vergleich zur Reduktion des Bedarfs an FIX-Konzentraten sowie zur Senkung der annualisierten Blutungsrate [12].

Für Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitor/Hemmkörper stehen rekombinanter Faktor VIIa und aktivierte Prothrombinkomplexpräparate (aPPSB) zur Verfügung. Die Immuntoleranztherapie ist aufgrund der in etwa der Hälfte der Fälle auftretenden Anaphylaxie bei Faktor IX-Gabe häufig nur in Verbindung mit einer Immunsuppression möglich. Eine suffiziente längerfristige Blutungsprophylaxe ist bei Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitor aufgrund der kurzen Halbwertszeit von aPPSB bzw. des rekombinanten Faktor VIIa nicht möglich.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der o.g. Indikation die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Nein, die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre dennoch die Prophylaxe, da diese bei Pat. mit lebensbedrohlichen Blutungen oder wiederholten schweren Blutungen indiziert wäre. Zu berücksichtigen ist der Grund für die Entscheidung gegen die Durchführung einer regelmäßigen Blutungsprophylaxe, insbesondere das Vorliegen von Antikörpern.

Literatur / Referenzen

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie->

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit</p> <ul style="list-style-type: none">- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren
<p>transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020</p> <ol style="list-style-type: none">2. Deutsches Hämophileregister, http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/dhr-deutsches-haemophileregister/daten/berichte/dhr-berichte-node.html3. 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: 176871294. 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-2006-10-0504355. Lyseng-Williamson KA: Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion®): A Review of Its Use in Haemophilia B. Drugs 77:97-106, 2017. DOI: 10.1007/s40265-016-0679-86. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 369:2313-2323, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa13050747. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al.: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 118:2695-2701, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-02-335596.8. Collins PW, Young G, Knobe K et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 124:1880-1886, 2014. DOI: 10.1182/blood-2014-05-5730559. Young G, Collins PW, Colberg T K et al.: Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4). Thromb Res 141:69-76, 2016. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.03010. Von Drygalski A, Giermasz A, Castaman G et al.: Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. Blood Adv 3:3241-3247, 2019. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000811

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie- GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit</p> <ul style="list-style-type: none">- Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren- schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (Faktor IX \leq 2 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren
<p>11. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. Haematologica 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160</p> <p>12. https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-haemophilia-b</p>