

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	37
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HAwI.....	19
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HBwI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	44
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	45
Tabelle 11-14: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration	51
Tabelle 11-15: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab.....	58

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BE	Bethesda-Einheit
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EMA	European Medicines Agency
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FVIX	Gerinnungsfaktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HAwI	Hämophilie A mit Inhibitoren (Hemophilia A with Inhibitors)
HBwI	Hämophilie B mit Inhibitoren (Hemophilia B with Inhibitors)
Hemo-TEM	Haemophilia Treatment Experience Measure
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ITI	Immuntoleranzinduktion
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
mFAS	Modified Full Analysis Set
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mSAS	Modified Safety Analysis Set
N	Anzahl der Patienten im Analyse Set
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NBB	Nicht berechenbar
OR	Odd's Ratio
PGI-C	Patients Global Impression of Clinical Status
PGI-S	Patients Global Impression of Severity
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIIa	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VII
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SF-36v2	Short-Form-36 Health Survey Version 2
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class nach MedDRA
RR	Relatives Risiko
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Isaac-Fulda-Allee 24 D-55124 Mainz Ansprechpartnerinnen: Dr. Viola Stückemann (vstc@novonordisk.com) Sonja Arambasic (soac@novonordisk.com)

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk A/S
Anschrift:	Novo Allé 2880 Bagsværd Denmark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Concizumab
Handelsname:	Alhemo®
ATC-Code:	B02BX10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42095
Pharmazentralnummer (PZN)	19168191 (60 mg/ 1,5 ml) 19168216 (150 mg/1,5 ml) 19168222 (300 mg/3,0 ml)
ICD-10-GM-Code	D66, D67
Alpha-ID	I27818 (Faktor-VIII-Mangel) I85129 (Faktor-VIII-Mangel mit Funktionsstörung) I27819 (Hämophilie A) I118661 (Hämophilie A mit Faktor-VIII-Alloantikörper) I1908 (Hereditärer Faktor-VIII-Mangel) I1910 (Christmas disease) I75183 (Christmas-Krankheit) I27820 (Faktor-IX-Mangel) I85128 (Faktor-IX-Mangel mit Funktionsstörung) I27821 (Hämophilie B) I118662 (Hämophilie B mit Faktor-IX-Alloantikörper) I1909 (Hereditärer Faktor-IX-Mangel)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Alhemo [®] wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.	13. Dezember 2024	A
Alhemo [®] wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.	13. Dezember 2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Bennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	Emicizumab
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Inhibitor-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung • einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) oder • einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa oder • einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 09. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-308) wurde für Concizumab bei Patienten mit **Hämophilie A** (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel) **und Faktor-VIII-Hemmkörpern** ab einem Altern von 12 Jahren folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Emicizumab

Die Novo Nordisk Pharma GmbH folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA.

Anwendungsgebiet B

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 04. April 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-008) wurde für Concizumab bei Patienten mit **Hämophilie B** (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) und **Faktor-IX-Hemmkörpern** ab einem Altern von 12 Jahren folgende zVT festgelegt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. dem Inhibitor-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung
 - einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) oder
 - einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit Eptacog alfa oder
 - einer Bedarfsbehandlung oder Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten

Weiterhin führt der G-BA in der Niederschrift zur Beratung folgendes bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie aus:

„Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind

notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.“

Obwohl der anfängliche Schweregrad der Hämophilie eines Patienten direkt mit seiner endogenen FVIII- oder FIX-Aktivität zusammenhängen kann, ist die Behandlung von Patienten jeden Schweregrads (leicht, mittelschwer oder schwer) mit klinisch relevanten Inhibitoren (d. h. mit Bypassing-Präparaten) ähnlich. In diesen Fällen ist der anfängliche Schweregrad der Hämophilie nicht mehr prognostisch für das Blutungsrisiko und wurde daher nicht als Einschlusskriterium herangezogen. Stattdessen wurde die Notwendigkeit einer Behandlung mit Bypassing-Präparaten als Einschlusskriterium definiert. Darüber hinaus müssen Patienten, die zuvor nach Bedarf behandelt wurden, vor Studienbeginn eine Blutungshäufigkeit von mindestens 12 Blutungen/Jahr aufweisen, um für die Teilnahme an der Studie in Frage zu kommen. In der Zulassungsstudie Explorer7 wird die Prophylaxe-Behandlung mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit rekombinatem Faktor VIIa (Eptacog alfa) oder aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC – FEIBA®) verglichen.

Eine suffiziente, längerfristige Blutungsprophylaxe ist bei Patienten mit HBwI aufgrund der kurzen Halbwertszeit von aPCC bzw. des rekombinanten Faktor VIIa nicht möglich.

Die Behandlung mit FIX-Konzentraten bei HBwI wird von der Fachgesellschaft nur eingeschränkt empfohlen:

„(Nur) bei Patienten ohne anaphylaktische Reaktion mit Inhibitor-Titer < 5 BE kann eine Prophylaxe (Behandlung) mit Faktorkonzentrat versucht werden“.

„Insbesondere bei HBwI-Patienten besteht das Risiko eines starken Anstiegs des Inhibitor-Titers bei Gabe von Faktorkonzentraten. Zudem besteht bei HBwI das Risiko von allergischen Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, die bei bis zu 50 % der Patienten nach Gabe von FIX auftreten.“

Für Patienten mit HBwI stehen somit zur Behandlung von Blutungen rekombinanter Faktor VIIa und aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat zur Verfügung. Die Behandlung mit FEIBA® oder Eptacog alfa entsprechen nach Aussage der Fachgesellschaften dem bisherigen Standard in der Versorgung von Patienten mit HBwI in Deutschland.

Die in der Studie Explorer7 eingesetzte Vergleichstherapie, eine Bedarfsbehandlung mit FEIBA® oder Eptacog alfa, deckt somit die vom G-BA festgelegte zVT für Patienten mit HBwI ab.

Die Novo Nordisk Pharma GmbH folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Studiendesign Explorer7

Die Studie Explorer7 (NN7415-4311) ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bezüglich der Reduktion von Blutungsereignissen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren (HAwI und HBwI). Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B jeglichen Schweregrades und einem dokumentierten Inhibitor-Titer von mindestens 0,6 BE wurden im Verhältnis 1:2 in einen von zwei Studienarmen randomisiert:

- Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm 1: Kontrolle)
- oder
- Routineprophylaxe mit Concizumab (Arm 2: Concizumab).

Stratifizierungsfaktoren waren der Hämophilie-Subtyp (A oder B) sowie die Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden).

Außerdem umfasst die Studie zwei weitere nicht-randomisierte Arme, in welchen Patienten eine Routineprophylaxe mit Concizumab erhielten (Arm 3 und Arm 4).

Die Studie ist in folgende Phasen unterteilt:

- 3 Wochen Screeningphase
- 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arme 2–4) Hauptphase
- 128 Wochen (Arme 2–4) bzw. 136 Wochen (Arm 1) Extensionsphase
- 7 Wochen Nachbeobachtungsphase.

Alle Patienten durchliefen zunächst eine 3-wöchige Screeningphase. Die anschließende Hauptphase der Studie betrug im Kontroll-Arm (Arm 1) 24 Wochen und in den Interventionsarmen (Arme 2, 3 und 4) 32 Wochen. Die Hauptphase der Interventionsarme ist im Vergleich zum Kontrollarm um 8 Wochen länger, da in diesen Armen zunächst eine 5-8 Wochen andauernde Dosisanpassung stattfand, die dazu diente, die individuelle Erhaltungsdosis zu ermitteln. Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab für bis zu zusätzliche 128 Wochen (Arme 2–4) oder 136 Wochen (Arm 1) zu erhalten. Dabei setzten Patienten aus den Armen 2–4 die Behandlung unter Beibehaltung der Erhaltungsdosis aus der Hauptphase der Studie fort. Für Patienten aus Arm 1 wurde zunächst in 5–8 Wochen die individuelle Erhaltungsdosis bestimmt (analog zum Vorgehen in den Armen 2–4 während der Hauptphase der Studie). Im Anschluss an die Extensionsphase wurden alle Patienten über 7 Wochen nachbeobachtet.

Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A oder Hämophilie B jeglichen Schweregrades mit einem dokumentierten Inhibitor-Titer ($\geq 0,6$ BE) und einem Körpergewicht von über 25 kg.

Als Nachweis einer Hämophilie mit Inhibitoren galt das Vorliegen eines historischen Inhibitor-Tests mit einem Ergebnis von $\geq 0,6$ BE, welcher durch die Prüferärztin / den Prüferarzt evaluiert wurde und in der medizinischen Patientenakte dokumentiert war. Das Vorliegen eines Inhibitors musste vor der Randomisierung dokumentiert werden. Das Vorliegen eines Inhibitors war ein Einschlusskriterium der Studie Explorer7. Die Einschlusskriterien werden als kritische Datenpunkte betrachtet, welche gemäß dem risikobasierten Monitoring-Prozess von Novo Nordisk zu 100 % mit den medizinischen Patientenakten (Quelldaten) abgeglichen wurden.

Arm 1 und Arm 2

Voraussetzung für die Randomisierung in Arm 1 oder Arm 2 waren mindestens 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen vor dem Screening oder mindestens 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening.

Des Weiteren konnten Patienten mit Bedarfsbehandlung aus der Studie NN7415-4322 (Explorer6) in Arm 1 oder Arm 2 randomisiert werden. Die Explorer6 ist eine prospektive, multinationale, nicht-interventionelle Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit kongenitaler Hämophilie und Inhibitoren. Voraussetzung für die Randomisierung in Arm 1 oder Arm 2 der Studie Explorer7 war, dass bei den Patienten, die in der Studie Explorer6 eine Bedarfsbehandlung erhielten, ≥ 6 behandelte Blutungen in den letzten 24 Wochen oder ≥ 12 behandelte Blutungen in den letzten 52 Wochen vor dem Screening aufgetreten waren.

Zuvor bedarfsweise behandelte Patienten, wurden im Verhältnis 1:2 randomisiert, um weiterhin eine Bedarfsbehandlung zu erhalten oder eine Prophylaxebehandlung mit Concizumab zu erhalten. Die Randomisierung war stratifiziert nach Hämophilietyp und Blutungshäufigkeit in den letzten 24 Wochen vor dem Screening (< 9 Blutungsepisoden, ≥ 9 Blutungsepisoden).

Arm 3

Patienten ab 12 Jahren mit HAwI oder HBwI, die vor Studienbeginn in der Phase-II-Studie Explorer4 (NN7415-4310) mit Concizumab behandelt wurden, konnten in Arm 3 der Studie Explorer7 aufgenommen und weiterhin mit Concizumab behandelt werden. Voraussetzung für den Einschluss war, dass diese Patienten eine Prophylaxe mit Concizumab bis zum Studieneinschluss erhielten. Der Studienwechsel fand vor der Concizumab-Behandlungsunterbrechung der Studie Explorer7 statt.

Arm 4

Patienten, die vor Studienbeginn eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten hatten, konnten in Arm 4 der Studie Explorer7 eingeschlossen werden. Darüber hinaus konnten Patienten, die vor Studieneinschluss eine Bedarfsbehandlung erhalten hatten, ebenfalls in Arm 4 der Studie Explorer7 eingeschlossen werden, nachdem die Randomisierung der Arme 1 und 2 abgeschlossen war. Die in Arm 4 eingeschlossenen Patienten begannen die Concizumab-Prophylaxe nach der Concizumab-Behandlungsunterbrechung.

Anmerkung zur Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in der Studie Explorer7

Die Behandlung mit Concizumab wurde in der Studie Explorer7 und Explorer8 aufgrund von 5 nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten im Zeitraum von März bis August 2020 unterbrochen. In der Studie Explorer7 war ein Patient betroffen, während in der Studie Explorer8 zwei Patienten betroffen waren.

Bei dem betroffenen Patienten der Studie Explorer7 handelt es sich um einen 28-jährigen Patienten, der nach 20 Tagen Concizumab-Behandlung einen Niereninfarkt entwickelte. Der Patient erhielt in den drei Tagen vor dem Ereignis aufgrund einer Handgelenksblutung eine Begleitbehandlung mit NovoSeven® (aktivierter Gerinnungsfaktor VI), die möglicherweise zu dem Ereignis beigetragen haben könnte. Aufgrund der vorliegenden Informationen kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll nach dem Ereignis abgebrochen.

In der Studie Explorer8 erlitt ein 46-jähriger Patient nach einer Behandlung mit 67 IU/kg Blutgerinnungsfaktor-VIII-präparat (FVIII) aufgrund einer vermuteten Kniegelenksblutung einen Myokardinfarkt. In den Monaten vor dem Ereignis hatte der Patient gelegentlich einen subklinischen Blutdruckanstieg und leichte Brustschmerzen bemerkt, die er als stressbedingte Müdigkeit ansah und daher nicht dem Prüfarzt meldete. Als zusätzliche Risikofaktoren sind zudem zu berücksichtigen, dass der Patient mehr als 10 Jahre rauchte (während der Studie ca. 7–8 Zigaretten pro Tag) und einen erhöhten Blutdruck (durchschnittlich 131/98 Millimeter Quecksilbersäule [mmHg] bei Studieneinschluss) aufwies. Eine familiäre kardiovaskuläre Vorgeschichte war nicht bekannt. Das Elektrokardiogramm und die Cholesterinwerte beim Screening waren normal. Darüber hinaus ereignete sich etwa einen Monat vor dem Ereignis eine Verschlimmerung einer chronischen Pulpitis. Der Patient wurde daher mit nichtsteroidale Antirheumatika sowie Azithromycin behandelt. Zusätzliche erfolgte die Extraktion eines Zahnes unter FVIII-Abdeckung. Trotz relevanter Risikofaktoren und der Tatsache, dass Herzinfarkte gelegentlich bei Hämophilie-Patienten auftreten, kann ein kausaler

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenhang mit Concizumab nicht ausgeschlossen werden. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen.

Der zweite Patient der Studie Explorer8 mit einem thromboembolischen Ereignis war ein 44-jähriger Patient mit einer medizinisch relevanten Vorgeschichte von Unterschenkelödemen und einem BMI von 30. Der Patient verabreichte sich selbst während der Concizumab-Behandlung fast täglich FVIII (35 IU/kg) aufgrund vermuteter Muskelblutungen und erhielt zudem eine Begleitbehandlung mit ADVATE® (humaner rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII). Der Patient entwickelte nach etwa drei Monaten unter Behandlung mit Concizumab eine tiefe Venenthrombose im Unterschenkel, eine Medianvenenthrombose und eine Lungenembolie. Die Concizumab-Behandlung wurde gemäß Protokoll abgebrochen. Zusätzlich erhielt der Patient Xarelto® (Rivaroxaban). Aufgrund der Art der Ereignisse kann ein kausaler Zusammenhang mit der Concizumab-Behandlung nicht ausgeschlossen werden.

In Folge der Untersuchungen der Ursache der nicht-fatalen thromboembolischen Ereignisse wurden Maßnahmen zur Risikominimierung für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in den beiden Studien Explorer7 und Explorer8 implementiert. Die Studienprotokolle wurden aktualisiert, um die festgelegten Maßnahmen vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umzusetzen.

Diese Maßnahmen beinhalten, dass Patienten bei Verdacht auf eine Blutung zunächst in jedem Fall das Studienzentrum kontaktieren müssen, bevor eine Behandlung der Blutung durchgeführt wird. Zusätzlich wurde ein neuer Protokollabschnitt mit Dosierungsrichtlinien für die Behandlung von leichten und mittelschweren Durchbruchblutungen ergänzt.

Darüber hinaus wurde ein neues Concizumab-Dosierungsschema eingeführt, welches eine initiale Tagesdosis von 0,20 mg/kg (statt 0,25 mg/kg) vorsieht und Kriterien zur Anpassung der Erhaltungsdosis auf 0,25 mg/kg, 0,20 mg/kg oder 0,15 mg/kg basierend auf dem Concizumab-Plasmakonzentration, welche 4 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Hilfe einer validierten in-vitro-Diagnostik bestimmt wird, festlegt. Die Aufsättigungsdosis betrug weiterhin 1,0 mg/kg. Größere elektive Operationen waren in der Studie nicht mehr erlaubt.

Zusätzlich wurden die Regeln zum generellen Abbruch der Studie dahingehend angepasst, dass bereits das Auftreten eines (statt zwei) signifikanten thromboembolischen Ereignisses, einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, einer thrombotischen Mikroangiopathie oder eines Todesfalls eines Studienteilnehmers, der möglicherweise mit Concizumab in Zusammenhang steht, den Abbruch der Studie zur Folge haben kann. In solchen Fällen wird das Sicherheitskomitee von Novo Nordisk alle verfügbaren Daten auswerten und über weitere Maßnahmen entscheiden.

Alle relevanten Änderungen wurden in den Einverständniserklärungen der Patienten reflektiert.

Während der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung erhielten Patienten im Studien-Arm 2 (Concizumab-Prophylaxe) die verfügbare Standardbehandlung.

Bei Wiederaufnahme der Studie erhielten Patienten aus den Studienarmen 2–4 (Concizumab), die keine Abbruchkriterien erfüllten, das neue Dosierungsschema für Concizumab ab Visite 2a. Probanden, die bereits vor der Unterbrechung der Behandlung mit Concizumab in die Studie eingeschlossen worden waren und in der Studie verblieben, wurden danach in ihren ursprünglichen Studien-Arm zurückgeführt. Diese Patienten mussten nach der Pause das vollständige neue Dosierungsschema durchlaufen.

Nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab mit dem angepassten Dosierungsschema traten keine thromboembolischen Ereignisse während der Studie auf.

Die Patienten, die vor der Behandlungspause dem Arm 1 (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) zugewiesen worden waren, wurden angewiesen, ihre bedarfsabhängige Behandlung während der Pause fortzusetzen und Daten zu melden, bis die Studie fortgeführt wurde. Alle diese Patienten hatten mindestens 24 Wochen bedarfsabhängige Behandlung abgeschlossen, als die Studie wieder aufgenommen wurde.

Nach Abschluss der Hauptphase der Studie wurde allen Patienten angeboten, an der Extensionsphase teilzunehmen und eine Behandlung mit Concizumab mit dem neuen Dosierungsschema für bis zu 128 Wochen (Arme 2–4) zusätzlich oder 136 Wochen (Arm 1) zusätzlich zu erhalten.

Das neue Dosierungsschema für Concizumab, das ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das von der EMA zugelassene sowie der deutschen Fachinformation von Concizumab entsprechende Dosierungsschema.

Präspezifizierte Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie Explorer7 war als der Zeitpunkt definiert, zu dem alle eingeschlossenen Patienten die Hauptphase der Studie abgeschlossen haben (Visite 9 bzw. 9a in Arm1 und Visite 10a in Arm 2), oder die Behandlung abgebrochen haben, oder aus der Studie ausgeschieden sind. Die Hauptphase der Studie war für Patienten im Kontroll-Arm (Arm1) nach 24 Wochen und für Patienten im Interventionsarm nach 32 Wochen abgeschlossen (Screening-Zeitraum nicht eingeschlossen). Der primäre Datenschnitt hat am 27.12.2021 stattgefunden.

Außerdem war ein weiterer Datenschnitt zur Woche 56 geplant. Dieser Datenschnitt war definiert als Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in den Armen 2, 3 und 4 die Visite 13a abgeschlossen haben oder die Behandlung abgebrochen haben. Der Datenschnitt fand am 13.06.2022 statt. und umfasste blutungsbezogene Endpunkte und Endpunkte zur Sicherheit. Dieser Datenschnitt ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Anwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (HawI) ab einem Alter von 12 Jahren

Zur Beantwortung der Fragestellung, welchen medizinischen Zusatznutzen die Blutungsprophylaxe mit Concizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Emicizumab

hat, konnten im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich geeignete Studien identifiziert werden.

Für den indirekten Vergleich wurde dabei als Brückenkompator eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten festgelegt. Im Rahmen der Literaturrecherche konnten zunächst die Studien Explorer7 und HAVEN 1 identifiziert werden. Die beiden Studien Explorer7 und HAVEN 1 (Teilpopulation der Patienten mit HAwI) erfüllen jedoch nicht die Voraussetzungen zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches, da sie relevante Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika zu Studienbeginn aufweisen. Der indirekte Vergleich wurde dementsprechend nicht durchgeführt.

Daher wird für das Anwendungsgebiet HAwI (Darstellung in Modul 4A) die relevante Teilpopulation der pivotalen Studie Explorer7 ergänzend dargestellt.

Relevante Analysepopulation des Anwendungsgebiets A

Alle in Modul 4A dargestellten Analysen basieren auf der für die Fragestellung relevanten HAwI-Population der Arme 1 und 2 der Studie Explorer7. Im Sinne des ITT-Prinzips wurden für beide Arme auch die Daten von Patienten, die die Beobachtungsdauer von 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arm 2) nicht erreicht hatten, in die Analyse eingeschlossen.

Aus Arm 1 (Kontrolle) sind alle 9 eingeschlossenen HAwI-Patienten für das vorliegende Dossier herangezogen worden. Für diese Patienten wurde der Zeitraum von Beginn der Studie bis Ende der Hauptphase (Ende der Bedarfsbehandlung für Patienten in Arm 1 zur Visite 9) in die Analyse eingeschlossen. Geplant war eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen.

Aus Arm 2 (Concizumab) der Studie sind nur diejenigen Patienten (n = 17) für das vorliegende Dossier relevant, die entsprechend der Concizumab-Fachinformation behandelt wurden. Das Dosierungsschema, das in der Studie Explorer7 ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das der deutschen Fachinformation entsprechende Dosierungsschema. Das ursprüngliche Dosierungsschema der Studie ist nicht Fachinformations-konform. Dementsprechend liegt der für die Nutzenbewertung relevante Behandlungszeitraum ausschließlich nach der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung. Daten, die vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung erhoben wurden, werden für die Darstellung der Ergebnisse für die HAwI-Population aus Arm 2 nicht berücksichtigt. In die Analyse eingeschlossen wurden Daten von Beginn der Fachinformations-konformen Behandlung bis zum primären Datenschnitt am 27.12.2021.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Concizumab ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen.

Die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Explorer7 für Patienten mit einer HAwI werden in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HAwI

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Nutzendimension Mortalität	
Gesamtmortalität ^b	RR ^c : 0,19 [0,01; 4,13]; 0,1733 ^d
Nutzendimension Morbidität	
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden ^e	ABR-Ratio ^e : 0,09 [0,004; 0,18]; < 0,0001 ^f
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden ^e	ABR-Ratio ^e : 0,06 [0,03; 0,13]; < 0,0001 ^f
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen ^e	ABR-Ratio ^e : 0,10 [0,04; 0,24]; < 0,0001 ^f
Behandelte Blutungsepisoden: Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen ^e	ABR-Ratio ^e : 0,04 [0,00; 0,59]; 0,0185 ^f
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden ^e	ABR-Ratio ^e : 0,25 [0,11; 0,58]; 0,0013 ^f
Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit	OR: NBB
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C ^e)	RR ^b : 15,00 [0,99; 226,51]; 0,0002 ^d
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-S ^e)	RR ^b : 4,24 [0,62; 28,76]; 0,0800 ^d
Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)	
Schmerzintensität ^e	Hedges' g ^g : -0,78 [-1,82; 0,25] 0,1321
Funktion der oberen Extremitäten ^e	Hedges' g ^g : 0,55 [-0,40; 1,50] 0,2500
Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
SF-36v2	
Physischer Summenscore^e	Hedges' g ^g : 0,67 [-0,34; 1,69] 0,2174
Körperliche Funktionsfähigkeit ^e	Hedges' g ^g : 0,42 [-0,58; 1,43] 0,4104
Körperliche Rollenfunktion ^e	Hedges' g ^g :

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
	0,90 [-0,14; 1,93] 0,1032
Körperliche Schmerzen ^e	Hedges' g ^g : 1,21 [0,15; 2,27] 0,0244
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ^e	Hedges' g ^g : 1,50 [0,41; 5,59] 0,0118
Psychischer Summenscore^e	Hedges' g ^g : 1,13 [0,07; 2,18] 0,0356
Psychisches Wohlbefinden ^e	Hedges' g ^g : 1,21 [0,15; 2,26] 0,0233
Emotionale Rollenfunktion ^e	Hedges' g ^g : 0,88 [-0,15; 1,91] 0,1011
Vitalität ^e	Hedges' g ^g : 1,03 [-0,01; 2,07] 0,0523
Soziale Funktionsfähigkeit ^e	Hedges' g ^g : 0,74 [-0,28; 1,76] 0,1725
Haem-A-QoL	
Gesamtscore ^e	Hedges' g ^g : -1,39 [-2,81; 0,03] 0,0386
Sport und Freizeit ^e	Hedges' g ^g : -1,99 [-3,61; -0,38] 0,0127
Bewältigung ^e	Hedges' g ^g : 0,76 [-0,58; 2,10] 0,2285
Wohlbefinden / Gefühle ^e	Hedges' g ^g : -0,97 [-2,34; 0,39] 0,1445
Zukunft ^e	Hedges' g ^g : -1,04 [-2,41; 0,33] 0,0980
Partnerschaft und Sexualität ^e	Hedges' g ^g :

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
	0,21 [-1,10; 1,52] 0,7128
Körperliche Gesundheit ^e	Hedges' g ^g : -0,38 [-1,10; 1,52] 0,5575
Sport und Freizeit ^e	Hedges' g ^g : -1,99 [-3,61; -0,38] 0,0127
Behandlung ^e	Hedges' g ^g : -1,43 [-2,85; 0,00] 0,0302
Selbsteinschätzung ^e	Hedges' g ^g : -1,18 [-2,57; 0,21] 0,1039
Arbeit und Schule ^e	Hedges' g ^g : -1,01 [-2,40; 0,39] 0,1461
Familienplanung ^e	-
Hemo-TEM	
Gesamtscore ^e	Hedges' g ^g : -1,59 [-2,83; -0,35] 0,0142
Schwierigkeiten mit der Injektion ^e	Hedges' g ^g : -2,18 [-3,51; -0,84] 0,0018
Emotionale Auswirkungen ^e	Hedges' g ^g : -1,08 [-2,26; 0,10] 0,0750
Beeinträchtigung des täglichen Lebens ^e	Hedges' g ^g : -1,53 [-2,76; -0,29] 0,0163
Körperliche Auswirkungen ^e	Hedges' g ^g : -1,36 [-2,57; -0,15] 0,0488
Behandlungsaufwand ^e	Hedges' g ^g : -1,09 [-2,27; 0,09] 0,0686
Nutzendimension Sicherheit	
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	RR ^c : 0,95 [0,46; 1,99]; 0,9664 ^d
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 0,53 [0,04; 7,50]; 0,7343 ^d
Moderate unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 2,78 [0,15; 52,35]; 0,3923 ^d
Milde unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 0,93 [0,37; 2,34]; 0,8823 ^d
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 0,53 [0,04; 7,50] 0,7343 ^d
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTⁱ	
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf
Milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	Keine signifikanten Ergebnisse
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Keine signifikanten Ergebnisse
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI c: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) d: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test) e: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HAwI f: Berechnet mittels negativ-binomialer Regression adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable g: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g h: Nur signifikante Ergebnisse werden dargestellt	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HAwI: Häemophilie A mit Inhibitoren; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; SOC: System Organ Class	

Nutzendimension Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Im Interventionsarm verstarb im Studienzeitraum kein Patient, während im Vergleichsarm ein Patient verstarb (RR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,19 [0,01; 4,13]; p-Wert: 0,1733).

Der Todesfall im Kontroll-Arm war auf eine Pneumonitis zurückzuführen. Der Prüfarzt hat den Zusammenhang des Todesfalls mit der Prüfintervention als unwahrscheinlich beurteilt.

Nutzendimension Morbidität

Behandelte Blutungen

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die Annualisierte Blutungsrate (ABR) der Patienten des Interventionsarms 1,62 und im Vergleichsarm 18,13. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,09 [0,04; 0,18]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 0,80 und im Vergleichsarm 13,57. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,06 [0,03; 0,13]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,52 und im Vergleichsarm 15,60. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,10 [0,04; 0,59]; p-Wert: < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen“ zeigte sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,00 [0,00; 0,59]; p-Wert: < 0,0185).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 4,92 und im Vergleichsarm 19,83. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,25 [0,11; 0,58]; p-Wert: 0,0013).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ ereigneten sich im Interventionsarm 8 Ereignisse, während es im Vergleichsarm keine Patienten ohne Blutungsepisoden gab. Daher war eine Berechnung der Odds-Ratio und des p-Wertes nicht möglich.

Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C und PGI-S)

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des **PGI-C** gaben 13 Patienten (76,5 %) des Interventionsarms zu Woche 24 eine Verbesserung an („sehr viel besser“ oder „besser“), während im Vergleichsarm kein Patient eine Verbesserung zu Woche 24 angab. Es zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (RR [95 %-KI]: 15,00 [0,99; 226,51]; p-Wert: 0,0002).

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des **PGI-S** zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 4,24 [0,62; 28,76]; p-Wert: 0,0800).

Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand“ erhoben anhand der Skalen „Schmerzintensität“ und „obere Extremitäten“ des PROMIS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Schmerzintensität: Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) [95 %-KI]: -0,78 [-1,82; 0,25]; p-Wert: 0,1321; obere Extremitäten: SMD [95 %-KI]: -0,55 [-0,40; 1,50]; p-Wert: 0,2500).

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2

Für den SF-36v2 zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Skalen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Psychischer Summenscore“ und „Körperliche Schmerzen“. Da für die Skalen „Psychisches Wohlbefinden“, „Psychischer Summenscore“ und „Körperliche Schmerzen“ das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Skala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Concizumab.

Haem-A-QoL

Für den Haem-A-QoL zeigten sich über den Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede für die Dimensionen „Gesamtscore“, „Behandlung“ und „Sport und Freizeit“. Da für die Dimensionen „Gesamtscore“ und „Behandlung“ das 95 %-KI der SMD jeweils den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Für die Dimension „Sport und Freizeit“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zuungunsten von Concizumab.

Hemo-TEM

Für den Hemo-TEM zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Domänen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“, „Störung“ und „körperliche Beeinträchtigung“. Da für die Skala „körperliche Beeinträchtigung“ das 95 %-KI der SMD den Wert 0,2 einschließt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich

liegt. Für die Skalen „Gesamt“, „Handhabbarkeit“ und „Störung“ hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Concizumab.

Nutzendimension Sicherheit

Es wurden keine statistisch signifikanten oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal täglichen Prophylaxebehandlung mit Concizumab und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Auftreten von UE festgestellt. Nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab mit dem angepassten Dosierungsschema traten keine thromboembolischen Ereignisse während der Studie auf.

Anwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Hemmkörpern (HBwI) ab einem Alter von 12 Jahren

Zur Beantwortung der Fragestellung, welchen medizinischen Zusatznutzen die Blutungsprophylaxe mit Concizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT hat, konnte im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche die RCT Explorer7 identifiziert werden. Als zVT wurde dabei vom G-BA einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z. B. dem Inhibitor-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung

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

Ziel der Studie Explorer7 war der Vergleich der Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bezüglich der Reduktion von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit HBwI. Die in der Studie Explorer7 eingesetzte Vergleichstherapie, eine Bedarfsbehandlung mit FEIBA® oder Eptacog alfa, deckt die vom G-BA festgelegte zVT für Patienten mit HBwI ab.

Relevante Analysepopulation des Anwendungsgebiets B

Alle in Modul 4B dargestellten Analysen basieren auf der für die Fragestellung relevanten HBwI-Population der Arme 1 und 2 der Studie Explorer7. Im Sinne des ITT-Prinzips wurden für beide Arme auch die Daten von Patienten, die die Beobachtungsdauer von 24 Wochen (Arm 1) bzw. 32 Wochen (Arm 2) nicht erreicht hatten, in die Analyse eingeschlossen.

Aus Arm 1 (Kontrolle) sind alle 10 eingeschlossenen HBwI-Patienten für das vorliegende Dossier relevant. Für diese Patienten wurde der Zeitraum von Beginn der Studie bis Ende der Hauptphase (Ende der Bedarfsbehandlung für Patienten in Arm 1 zur Visite 9) in die Analyse

eingeschlossen. Geplant war eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen. Da die Patienten in Arm 1 angewiesen waren, während der Unterbrechung der Concizumab-Behandlung von März bis August 2020 weiterhin Ereignisse zu dokumentieren, betrug die mediane Beobachtungsdauer für Patienten in Arm 1 34,3 Wochen (sowohl für die Sicherheitsanalysen als auch für alle anderen Endpunkte).

Aus Arm 2 (Concizumab) der Studie sind nur diejenigen Patienten (n = 12) für das vorliegende Dossier relevant, die entsprechend der Concizumab-Fachinformation behandelt wurden. Das Dosierungsschema, das in der Studie Explorer7 ab Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung umgesetzt wurde, ist das der deutschen Fachinformation entsprechende Dosierungsschema. Das ursprüngliche Dosierungsschema der Studie ist nicht Fachinformations-konform. Dementsprechend liegt der für die Nutzenbewertung relevante Behandlungszeitraum ausschließlich nach der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung. Daten, die vor der Wiederaufnahme der Concizumab-Behandlung erhoben wurden, werden für die Darstellung der Ergebnisse für die HBwI-Population aus Arm 2 nicht berücksichtigt. In die Analyse eingeschlossen wurden Daten von Beginn der Fachinformations-konformen Behandlung bis zum primären Datenschnitt am 27.12.2021. Die mediane Beobachtungsdauer für Patienten in Arm 2 betrug 37,6 Wochen für die Sicherheitsanalysen und 36,9 Wochen für alle anderen Endpunkte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Concizumab ist mit der Zulassung durch die EMA bereits nachgewiesen.

Darüber hinaus wird zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens die Studie Explorer7 herangezogen, deren Ergebnisse für die Patienten mit HBwI in Tabelle 1-8 zusammengefasst dargestellt werden.

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie Explorer7 für die relevante Population der Patienten mit HBwI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Nutzendimension Mortalität		
Gesamtmortalität ^b	RR ^c : 4,23 [0,23; 79,10]; 0,2074 ^d	Kein Zusatznutzen
Nutzendimension Morbidität		
Behandelte Blutungsepisoden		
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden ^e	ABR-Ratio ^f : 0,19 [0,06; 0,65]; 0,0079 ^f	erheblich
Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden ^e	ABR-Ratio ^f : 0,24 [0,07; 0,84]; 0,0249 ^f	beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen ^e	ABR-Ratio ^f : 0,17 [0,06; 0,52]; 0,0017 ^f	erheblich
Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen ^e	ABR-Ratio ^f : 0,23 [0,05; 1,13]; 0,0704 ^f	Kein Zusatznutzen
Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden ^f	ABR-Ratio ^f : 0,35 [0,13; 0,90]; 0,0289 ^f	gering
Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit	OR ^g : 33,21 [2,35; 470,42] 0,0096 ^g	erheblich
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C ^e)	RR ^c : 5,83 [0,86; 39,78]; 0,0208 ^d	gering
Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-S ^e)	RR ^c : 7,62 [0,46; 126,40]; 0,0546 ^d	Kein Zusatznutzen
Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)		
Schmerzintensität ^e	LS Mean Difference: 2,16 ^h [-1,64; 5,96]; 0,2035	Kein Zusatznutzen
Funktion der oberen Extremitäten ^e	LS Mean Difference: 6,12 ^h [-5,40; 17,64]; 0,2141	Kein Zusatznutzen
Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2)		
Psychischer Summenscore	LS Mean Difference: 2,42 ^h [-19,16; 24,00]; 0,7931	Kein Zusatznutzen
Physischer Summenscore	LS Mean Difference: -0,12 ^h [-9,35; 9,11]; 0,9755	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Haem-A-QoL)		
Gesamtscore	NBB	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels Hemo-TEM)		
Gesamtscore	LS Mean Difference: -9,34 ⁱ [-44,97; 26,29] 0,5070	Kein Zusatznutzen
Nutzendimension Sicherheit		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	RR ^c : 1,67 [0,55; 5,02]; 0,3572 ^d	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Schwere unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 0,83 [0,14; 4,90]; 0,9113 ^d	Kein Zusatznutzen
Moderate unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 0,42 [0,04; 3,95]; 0,5828 ^d	Kein Zusatznutzen
Milde unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 1,67 [0,38; 7,29]; 0,6007 ^d	Kein Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR ^c : 0,83 [0,14; 4,90] 0,9113 ^d	Kein Zusatznutzen
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	RR ^c : 2,54 [0,11; 56,25] 0,5124 ^d	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Thromboembolische Ereignisse	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ^h		
Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT	RR ^c : 1,67 [0,55; 5,02] 0,3572 ^d	Kein Zusatznutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	RR ^c : 0,83 [0,14; 4,90] 0,9113 ^d	Kein Zusatznutzen
Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Für diesen Endpunkt traten keine Ereignisse auf.	Kein Zusatznutzen
Milde unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades	Keine signifikanten Ergebnisse	Kein Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	RR ^c : 0,83 [0,14; 4,90] 0,9113 ^d	Kein Zusatznutzen
a: Datenschnitt vom 27.12.2021 b: Analysepopulation: mSAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HBwI c: Berechnung auf Basis der Vierfeldertafel ggf. mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 in allen Zellen) d: Berechnet mittels Barnard's Test (unbedingter exakter Test) e: Analysepopulation: mFAS; nutzenbewertungsrelevante Population der Patienten mit HBwI f: Berechnet mittels negativ-binomialer Regression adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und dem Logarithmus der Länge des Beobachtungszeitraums als Offset-Variable g: Berechnung mittels logistischer Regression adjustiert nach Behandlung und der Blutungshäufigkeit vor dem Screening. h: Berechnet mittels MMRM adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening, Baseline-Wert und Visite als Interaktionsterm mit allen Faktoren i: Berechnet mittels ANCOVA adjustiert nach Behandlung, Blutungshäufigkeit vor dem Screening und Baseline-Wert		
Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren; Hemo-TEM: Haemophilia Treatment Experience Measure; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl der Patienten im Analyse Set; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NBB: nicht berechenbar; PGI-C: Patients Global Impression of Clinical Status; PGI-S: Patients Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: Explorer7 ^a Endpunkt	Behandlungseffekt Concizumab vs. Kontrolle	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Information System; RR: Relatives Risiko; SF-36v2: Short-Form-36 Health Survey Version 2; SOC: System Organ Class		

Nutzendimension Mortalität*Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Interventionsarm verstarben im Studienzeitraum 2 Patienten, während im Vergleichsarm kein Patient verstarb (RR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 4,23 [0,23; 79,10]; p-Wert: 0,2074).

Die zwei Todesfälle im Concizumab-Arm waren auf Ereignisse eines Verkehrsunfalls, eines Oberschenkelbruchs und eines Oberarmbruchs (die bei demselben Patienten gemeldet wurden) sowie COVID-19 zurückzuführen.

Nutzendimension Morbidität*Behandelte Blutungen*

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,37 und im Vergleichsarm 7,04. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,19 [0,06; 0,65]; p-Wert: 0,0079).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 1,38 und im Vergleichsarm 5,71. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,24 [0,07; 0,84]; p-Wert: 0,0249).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 0,91 und im Vergleichsarm 5,25. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,17 [0,06; 0,52]; p-Wert: 0,0017).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Zielgelenkblutungen“ zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,21 [0,04; 1,01]; p-Wert: 0,0704).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“ betrug die ABR der Patienten des Interventionsarms 3,15 und im Vergleichsarm 9,06. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (ABR-Ratio [95 %-KI]: 0,35 [0,13; 0,90]; p-Wert: 0,0289).

Hinsichtlich des Endpunktes „Anzahl Patienten mit vollständiger Blutungsfreiheit“ ereigneten sich im Interventionsarm 9 Ereignisse und im Vergleichsarm 1 Ereignis. Es zeigt sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (Odds-Ratio [95 %-KI]: 33,21 [2,35; 470,42]; p-Wert: 0,0096).

Krankheitssymptomatik (erhoben mittels PGI-C und PGI-S)

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C gaben 13 Patienten (76,5 %) des Interventionsarms zu Woche 24 eine Verbesserung an („sehr viel besser“ oder „besser“), während im Vergleichsarm lediglich ein Patient eine Verbesserung zu Woche 24 angab. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Concizumab (RR [95 %-KI]: 5,83 [0,86; 39,78]; p-Wert: 0,0208).

Hinsichtlich des Endpunktes „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-S zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 7,62 [0,46; 126,40]; p-Wert: 0,0546).

Gesundheitszustand (erhoben mittels PROMIS)

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitszustand“ erhoben anhand der Skalen „Schmerzintensität“ und „Funktion der oberen Extremitäten“ des PROMIS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Schmerzintensität: LS Mean Difference [95 %-KI]: 2,16 [-1,64; 5,96]; p-Wert: 0,2035; Funktion der oberen Extremitäten: LS Mean Difference [95 %-KI]: 6,12 [-5,40; 17,64]; p-Wert: 0,2141).

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36v2

Für die Skalen des SF-36v2 zeigten sich über den Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Haem-A-QoL

Für die Dimensionen des Haem-A-QoL zeigten sich über den Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hemo-TEM

Für die Domänen des Hemo-TEM zeigten sich über den Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nutzendimension Sicherheit

Es wurden keine statistisch signifikanten oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal täglichen Prophylaxebehandlung mit Concizumab und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Auftreten von UE festgestellt. Nach der Wiederaufnahme der Behandlung mit Concizumab mit dem angepassten Dosierungsschema traten keine thromboembolischen Ereignisse während der Studie auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	ja
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen Anwendungsgebiet A (HAWI)

Nach gegenwärtigem Stand der medizinischen Erkenntnisse handelt es sich bei der Hämophilie A um eine chronische Erkrankung, die mit unterschiedlich schweren Auswirkungen einhergeht. Die Patienten weisen aufgrund des Faktorenmangels eine höhere Blutungstendenz auf, wobei das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten vor allem durch die FVIII-Restaktivität bestimmt wird. Entsprechend sind die in den Leitlinien formulierten Therapieziele sowie der dort benannte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen:

- Vermeidung von Blutungen,

- Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- Integration des Patienten in ein normales soziales Leben.

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungen und deren Konsequenzen ist eine regelmäßige und individuelle Prophylaxe mit FVIII-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und/oder lebensbedrohlichen Blutungen angezeigt.

Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie A stehen insbesondere verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FVIII-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Faktor substituieren. Vor Einführung der Behandlung mit Faktorpräparaten Ende der 1960er Jahre hatten Patienten mit Hämophilie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und eine nur geringe Lebenserwartung.

Die schwerste Komplikation der FVIII-Substitution ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten Faktor VIII, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden.

Bei Patienten mit HAwI ist die Fortführung einer lebenslangen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors FVIII nur eingeschränkt möglich, da bei vorhandenen Inhibitoren die Faktor-Präparate in Abhängigkeit von der Ausprägung der FVIII-Inhibitor-Titer neutralisiert werden.

Zur Behandlung akuter Blutungen können bei Patienten mit Inhibitoren Bypassing-Präparate eingesetzt werden, die den direkten Weg des Gerinnungssystems umgehen und über einen Nebenweg (Bypassing) zur Gerinnung führen. Bei Inhibitoren mit geringem Titer (< 5 BE) kann bei akuten Blutungen außerdem zunächst die Gabe von hochdosierten FIX-Präparaten erfolgen, solange keine Anaphylaxie beobachtet werden kann.

Als Präparat zur Routineprophylaxe bei der HAwI ist neben Bypassing-Präparaten seit 2018 der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab zugelassen, welcher sich inzwischen als Behandlungsstandard für Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren etabliert hat. Im Gegensatz zu den FVIII-Präparaten und Bypassing-Präparaten wird Emicizumab subkutan appliziert.

Des Weiteren besteht ein wichtiges Ziel in der Therapie der Hämophilie in der Abkehr von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan verabreichten Medikamenten., welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen. So wurde Emicizumab von Patienten unter anderem aufgrund seiner subkutanen Anwendung gegenüber ihrer vorherigen Therapie bevorzugt. Da Emicizumab derzeit die einzig verfügbare subkutane Darreichungsform zur Routineprophylaxe der HAwI ist, besteht dementsprechend ein hoher medizinischer Bedarf an weiteren subkutanen Therapieoptionen.

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen sowohl bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI als auch bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBwI zugelassen ist. Durch Concizumab, welches ebenfalls als subkutane Injektion verabreicht wird, werden die subkutanen Therapieoptionen erweitert. Emicizumab ist in der Vorbereitung der Anwendung und Dosierung komplex und weist bei einem vierwöchigen Dosierungsintervall ein hohes Injektionsvolumen auf. Concizumab ist derzeit die einzige Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit HAwI und HBwI, die mit Hilfe eines gebrauchsfertiger Pen appliziert wird und sich damit in der Anwendung vorteilhaft von Emicizumab und intravenösen Behandlungsmöglichkeiten abhebt. Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden. Es steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem, lebenslangem Behandlungsbedarf das Potential hat, das tägliche Leben von Patienten zu vereinfachen.

Die positiven Eigenschaften von Concizumab spiegeln sich auch in den Ergebnissen der Studie Explorer7 wider. Da die in der Studie Explorer7 eingesetzte Vergleichstherapie, die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, nicht der zVT entspricht, werden die vorliegenden Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt.

Im ergänzend dargestellten direkten Vergleich von Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in in der Kategorie Morbidität bei den Endpunkten „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Gelenkblutungen“, „Krankheitssymptomatik“ erhoben anhand des PGI-C.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch den SF-36v2 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bei Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im psychischen Summenscore sowie den Domänen „Psychisches Wohlbefinden“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“. Bei dem Hämophilie-spezifischen Fragebogen Haem-A-QoL zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile bei Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten beim Gesamtscore. Beim Fragebogen Hemo-TEM treten weitere statistisch signifikante Vorteile unter einer Behandlung mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung im Gesamtscore sowie in der Domäne „Schwierigkeiten mit der Injektion“ auf.

Es wurden keine statistisch signifikanten oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal täglichen Prophylaxebehandlung mit Concizumab und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Auftreten von UE festgestellt.

In der Gesamtschau bestehen für Patienten mit einer Hämophilie A mit FXIII-Hemmkörpern (HAwI) ab 12 Jahren Vorteile in der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ohne Einbußen bezüglich der Sicherheit.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt für den Nachweis des Zusatznutzens entsprechend §5 Abs. 3 AM-NutzenV keine Evidenz von Concizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für Patienten mit HAwI ergänzend die Studie Explorer7 dargestellt, die die Prophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleicht.

Aufgrund der beschriebenen Vorteile von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern (HAwI) ab einem Alter von 12 Jahren gegenüber einer Bedarfsbehandlung, wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen Anwendungsgebiet B (HBwI)

Nach gegenwärtigem Stand der medizinischen Erkenntnisse handelt es sich bei der Hämophilie B um eine chronische Erkrankung, die mit unterschiedlich schweren Auswirkungen einhergeht. Die Patienten weisen aufgrund des Faktormangels eine höhere Blutungstendenz auf, wobei das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten vor allem durch die FIX-Restaktivität bestimmt wird. Entsprechend sind die in den Leitlinien formulierten Therapieziele sowie der dort benannte therapeutische Bedarf als richtungsweisend anzusehen:

- Vermeidung von Blutungen,
- Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- Integration des Patienten in ein normales soziales Leben.

Zur weitgehenden Vermeidung von Blutungen und deren Konsequenzen ist eine Prophylaxe mit Faktor-Präparaten als bevorzugte Therapieform für Kinder und Erwachsene mit häufigen und/oder lebensbedrohlichen Blutungen angezeigt.

Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie B stehen insbesondere verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FIX-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Faktor substituieren. Die schwerste Komplikation der FIX-Substitution ist jedoch die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten Faktor IX, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden.

Bei Patienten mit HBwI ist die Fortführung einer lebenslangen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktors FIX nur eingeschränkt möglich, da bei vorhandenen Inhibitoren die Faktor-Präparate in Abhängigkeit von der Ausprägung der FIX-Inhibitor-Titer neutralisiert werden. Darüber hinaus kann bei der Hämophilie B das Vorhandensein von Inhibitoren auch zu einer gefährlichen anaphylaktischen Reaktion auf das verabreichte Faktor-IX-Präparat führen. Eine Anaphylaxie tritt etwa bei 50 % der Patienten mit einer HBwI auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Behandlung akuter Blutungen können bei Patienten mit Inhibitoren Bypassing-Präparate eingesetzt werden, die den direkten Weg des Gerinnungssystems umgehen und über einen Nebenweg (Bypassing) zur Gerinnung führen. Bei Inhibitoren mit geringem Titer (< 5 BE) kann bei akuten Blutungen außerdem zunächst die Gabe von hochdosierten FIX-Präparaten erfolgen, solange keine Anaphylaxie beobachtet werden kann. Ein weiterer wichtiger Bedarf in der Therapie der Hämophilie besteht in der Abkehr von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan verabreichten Medikamenten. Für Patienten mit Hämophilie B gibt es bisher kein solches in Deutschland zugelassenes Medikament.

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen sowohl bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI als auch bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBwI zugelassen ist. Concizumab ist somit der erste Wirkstoff zur langfristigen Blutungsvorbeugung (Routineprophylaxe) der HBwI. Die Darreichung von Concizumab erfolgt einfach als subkutane Pen-Injektion und bietet Patienten somit einen Vorteil gegenüber einer belastenden intravenösen Darreichung. Zudem ist der Concizumab-Pen bereits anwendungsbereit und es entfällt eine aufwendige Vorbereitung der Applikation, die bei anderen Präparaten zur Behandlung der HBwI notwendig ist. Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden. Es steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem, lebenslangem Behandlungsbedarf das Potential hat, das tägliche Leben von Patienten zu vereinfachen.

Die positiven Eigenschaften von Concizumab spiegeln sich auch in den Ergebnissen der Studie Explorer7 wider, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Concizumab für Patienten mit HBwI gegenüber der zVT herangezogen wird.

Die Ergebnisse der Nutzenkategorie Morbidität bestätigen, dass die Routineprophylaxe mit Concizumab gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten „Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter spontaner Blutungsepisoden“, „Anzahl behandelter und unbehandelter spontaner und traumatischer Blutungsepisoden“, „Vollständige Blutungsfreiheit“ hat. Zudem zeigten die Patienten unter einer Behandlung mit Concizumab statistisch signifikante Verbesserungen in der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen mit dem PGI-C gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Darüber hinaus legen die Ergebnisse des PGI-S und PROMIS eine numerische Verbesserung der Krankheitssymptomatik mit Concizumab gegenüber der Bedarfsbehandlung nahe.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeichnen sich in den Ergebnissen des Hemo-TEM die Vorteile der einmal täglichen subkutanen Behandlung mit Concizumab in einer numerisch verbesserten Therapiebelastung gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurden keine statistisch signifikanten oder relevante numerische Unterschiede zwischen der einmal täglichen Prophylaxebehandlung mit Concizumab und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten im Auftreten von UE festgestellt.

In der Gesamtschau bestehen für Patienten mit einer Hämophilie B mit Inhibitoren (HBwI) ab 12 Jahren statistisch signifikante Vorteile in der Kategorie Morbidität ohne Einbußen bezüglich der Sicherheit und numerische Vorteile in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Vorteile umfassen insbesondere die Vermeidung von Blutungsereignissen und die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus zeigen sich numerische Vorteile bei der Krankheitssymptomatik und Therapiebelastung unter einer Behandlung mit Concizumab gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Diese positiven Effekte werden in ihrer Gesamtheit als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV eingestuft, die einem **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß** entspricht.

Die zur Ableitung eines Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse entstammen aus objektiv und subjektiv berichteten Endpunkten. Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen die subjektiv berichteten Endpunkte eine mäßige Ergebnissicherheit auf, während die objektiv berichteten Endpunkte eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen. Aufgrund dessen und der geringen Patientenzahl wird insgesamt für die aus der Studie Explorer7 abgeleiteten Aussagen zum Zusatznutzen ein **Anhaltspunkt als Aussagesicherheit** festgelegt.

Zusammenfassend wird für Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern (HBwI) ab 12 Jahren ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Concizumab ist zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer HAwI oder einer HBwI ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen. Sowohl HAwI als auch HBwI gehören als sogenannte Hemmkörper-Hämophilien zu den seltenen, angeborenen Blutgerinnungsstörungen und können unbehandelt zu lebensbedrohlichen Blutungsereignissen führen.

Anwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren

Die Hämophilie A (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, [ICD-10]: D66) ist eine seltene, angeborene Blutgerinnungsstörung, welche aufgrund ihres X-chromosomal rezessiven Erbgangs zumeist Männer betrifft. Daher wird im vorliegenden Dossier das generische Maskulinum verwendet.

Die Hämophilie A, welche in geschätzt 80–85 % aller Hämophilie-Fälle vorliegt, ist durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) charakterisiert.

Allgemein zeichnet sich die Hämophilie A durch eine übermäßige Neigung zu Blutergüssen, übermäßige Blutungen in Folge von Traumata oder chirurgischen Eingriffen sowie Einblutungen aufgrund unklarer Ursache aus.

Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie A stehen insbesondere verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FVIII-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Faktor substituieren. Die schwerste Komplikation der FVIII-Substitution ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten Faktor VIII, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden. Definitionsgemäß beeinträchtigen oder neutralisieren Inhibitoren den FVIII. Dies geschieht über Bindung des FVIII, wodurch dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt wird oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird.

Inhibitoren treten bei der Hämophilie A typischerweise bei zuvor Faktorkonzentrat-naiven Patienten innerhalb der ersten 50 Expositionstage auf. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie

A kommt es sehr viel häufiger zu einer Inhibitorentwicklung als bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A. Die Bildung von Inhibitoren wurde in Studien bei 10-50 % der Hämophilie A-Patienten beobachtet

Das Risiko einen Inhibitor zu entwickeln, wird bei der Hämophilie A neben dem Schweregrad der Hämophilie A auch von einer familiären Prädisposition sowie der Herkunft beeinflusst. Zudem wirken sich genetische Varianten wie die Art der Mutation des Faktor-VIII-Gens und Polymorphismen in immunregulatorischen Genen auf die Inhibitorentwicklung aus. Daneben kann auch der Einsatz von hochdosiertem FVIII, wie er im Rahmen einer intensiven Substitution bei schweren frühen Blutungen, Blutungen im zentralen Nervensystem, Operationen oder Traumata angewendet wird, die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Inhibitoren gebildet werden. Es wird vermutet, dass auch das zur Behandlung eingesetzte Faktorprodukt (plasmatisch oder rekombinant) einen Einfluss hat, dieser ist allerdings bisher nur unzureichend verstanden.

Die für das Anwendungsgebiet A relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.

Anwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren

Die Hämophilie B (ICD-10: D67) ist eine seltene, angeborene Blutgerinnungsstörung, welche aufgrund ihres X-chromosomal rezessiven Erbgangs zumeist Männer betrifft.

Die Hämophilie B, welche in geschätzt 15–20 % aller Fälle vorliegt, ist charakterisiert durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor IX (FIX).

Allgemein zeichnet sich die Hämophilie B durch eine übermäßige Neigung zu Blutergüssen, übermäßige Blutungen in Folge von Traumata oder chirurgischen Eingriffen sowie Einblutungen aufgrund unklarer Ursache aus.

Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie B stehen insbesondere verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FIX-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Faktor substituieren.

Die schwerste Komplikation der FIX-Substitution ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten Faktor IX, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden. Definitionsgemäß beeinträchtigen oder neutralisieren Inhibitoren den FIX. Dies geschieht über Bindung des FIX, wodurch dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt wird oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird.

Inhibitoren treten bei der Hämophilie B typischerweise bei zuvor Faktorkonzentrat-naiven Patienten innerhalb der ersten 20 Expositionstage auf. Die Bildung von Inhibitoren wurde in Studien mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 14 % bei Hämophilie B-Patienten beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die für das Anwendungsgebiet B relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren

Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einer HAwI sind derzeit begrenzt.

Zur **Routineprophylaxe** bei der HAwI stehen derzeit als zugelassene Therapieoptionen das Bypassing-Präparat aPPC und der bispezifische Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Das Wirkungsprofil der Bypassing-Präparate ist generell dem der Faktorsubstitution unterlegen. Emicizumab gilt derzeit als Behandlungsstandard in der vorliegenden Indikation.

Akute Blutungen werden bei HAwI-Patienten mit Inhibitoren-Titern < 5 BE meist durch die Gabe von hochdosierten FVIII-Präparaten behandelt. Bei Patienten mit hohen FVIII-Inhibitor-Titern (> 5 BE) werden die Bypassing-Präparate aPPC und rFVIIa eingesetzt.

Generell ist die Arzneimitteltherapie bei Patienten mit einer HAwI durch die regelmäßige intravenöse Applikation von Arzneimitteln gekennzeichnet, welche für die Patienten eine erhebliche Belastung darstellt. Mit Emicizumab steht Patienten seit 2018 die erste subkutan zu applizierende Therapieoption zur Verfügung. Aufgrund dessen haben viele Patienten seither ihre Therapie auf Emicizumab umgestellt. Allerdings ist Emicizumab in der Vorbereitung der Anwendung sowie der Dosierung komplex und weist bei einem vierwöchigen Dosierungsintervall ein hohes Injektionsvolumen auf. Somit besteht auch im Hinblick auf eine nicht intravenöse Darreichung weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf bei Patienten mit HAwI.

Concizumab deckt den medizinischen Bedarf für Patienten mit HAwI in mehrerlei Hinsicht ab:

- Concizumab ist als erster Wirkstoff zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI oder einer HBwI zugelassen und kann somit unabhängig vom Typ der Hämophilie eingesetzt werden (A und B).
- Concizumab stellt aufgrund seiner innovativen von Faktor-VIII-unabhängigen Wirkweise eine zugelassene effektive Behandlungsoption für die Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit HAwI dar. Eine routinemäßige Überwachung der FVIII-Aktivität ist nach Verabreichung nicht erforderlich [1], was einen wesentlichen

Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten leistet und potenziell zu einer verbesserten Lebensqualität führt.

- In klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Concizumab verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die Applikation von Concizumab erfolgt als subkutane Injektion durch einen vorgefüllten Multidose-Pen, was eine schnelle und einfache Verabreichung ermöglicht, gegenüber einer belastenden, komplizierteren, intravenösen Gabe.
- Es entfällt, durch den vorgefüllten Multidose-Pen, zusätzlich eine aufwendige Vorbereitung der Applikation, die bei anderen Präparaten zur Behandlung der HAwI notwendig ist (z.B. Emicizumab).
- Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden. Es steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem, lebenslangem Behandlungsbedarf das Potential hat das tägliche Leben von Patienten zu vereinfachen.

In der Gesamtschau wird durch die Zulassung von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf an Präparaten mit vereinfachter Anwendung bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz und verbesserter Blutungskontrolle adressiert.

Anwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren

Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einer BwI sind derzeit unzureichend.

Zur **Routineprophylaxe** bei der HBwI steht gegenwärtig als zugelassene Therapieoption das Bypassing-Präparat aPPC zur Verfügung. Das Wirkungsprofil von Bypassing-Präparaten ist jedoch generell dem der Faktorsubstitution unterlegen.

Akute Blutungen werden bei HBwI-Patienten mit Inhibitoren-Titern < 5 BE in der Regel durch die Gabe von hochdosierten FIX-Präparaten behandelt, solange keine Anaphylaxie auftritt. Bei Patienten mit hohen FIX-Inhibitor-Titern (> 5 BE) werden die Bypassing-Präparate aPPC und rFVIIa eingesetzt.

Generell ist die Arzneimitteltherapie bei Patienten mit einer HBwI durch die regelmäßige intravenöse Applikation von Arzneimitteln gekennzeichnet, die für die Patienten eine erhebliche Belastung darstellt. Derzeit stehen für HBwI-Patienten keine Arzneimittel mit anderen Applikationswegen, wie beispielsweise einer subkutanen Applikation, zur Verfügung.

- Concizumab ist als rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper als erster Wirkstoff zur langfristigen Blutungsvorbeugung (Routineprophylaxe) von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBwI zugelassen.
- Concizumab ist als erster Wirkstoff zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI oder einer HBwI zugelassen und kann somit unabhängig vom Typ der Hämophilie eingesetzt werden (A und B).
- Aufgrund seiner innovativen von Faktor-IX-unabhängigen Wirkungsweise ist eine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität nach Verabreichung nicht erforderlich, was einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten leistet, und potenziell zu einer verbesserten Lebensqualität führt.
- In klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Concizumab wirksam ist, verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die Applikation von Concizumab erfolgt als subkutane Injektion durch einen vorgefüllten Multidose-Pen, was eine schnelle und einfache Verabreichung ermöglicht, gegenüber einer belastenden, komplizierteren, intravenösen Gabe.
- Es entfällt, durch den vorgefüllten Multidose-Pen, zusätzlich eine aufwendige Vorbereitung der Applikation, die bei anderen Präparaten zur Behandlung der HBwI notwendig ist.
- Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden. Es steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßigem, lebenslangem Behandlungsbedarf das Potential hat das tägliche Leben von Patienten zu vereinfachen.

In der Gesamtschau wird durch die Zulassung von Concizumab als erste und einfach zu handhabende Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBwI ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf adressiert, was Concizumab klar als Innovation kennzeichnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	99 ^b (77–124)
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	6 ^b (1–12 ^c)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Median c: Da es im Anwendungsgebiet keine adäquaten Therapiealternativen gibt, stellt Concizumab im Anwendungsgebiet B für alle potenziellen Patienten die einzige relevante Therapieoption dar. Entsprechend wird im Weiteren nur die Maximalzahl an Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren	Patienten ab 12 Jahren mit HAwI	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	99 ^b (77–124)
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit	Patienten ab 12 Jahren mit HBwI	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	6 ^b (1–12 ^c)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Median c: Da es im Anwendungsgebiet keine adäquaten Therapiealternativen gibt, stellt Concizumab im Anwendungsgebiet B für alle potenziellen Patienten die einzige relevante Therapieoption dar. Entsprechend wird im Weiteren nur die Maximalzahl an Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet				
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
A	Patienten mit einer HAWI	Concizumab (Alhemo®) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	Erwachsene (ab 18 Jahren)	532.241,64
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	369.114,94
		Concizumab (Alhemo®) 0,2 mg/kg KG 1 x täglich	Erwachsene (ab 18 Jahren)	695.980,22
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	491.306,99
		Concizumab (Alhemo®) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich	Erwachsene (ab 18 Jahren)	859.718,80
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	614.110,93
B	Patienten mit einer HBwI	Concizumab (Alhemo®) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	Erwachsene (ab 18 Jahren)	532.241,64
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	369.114,94
		Concizumab (Alhemo®) 0,2 mg/kg KG 1 x täglich	Erwachsene (ab 18 Jahren)	695.980,22
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	491.306,99
		Concizumab (Alhemo®) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich	Erwachsene (ab 18 Jahren)	859.718,80
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	614.110,93

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
KG: Körpergewicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit einer HAWI	Emicizumab (Hemlibra®) 1 x wöchentlich	Erwachsene (ab 18 Jahren)	352.218,88
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	289.034,60
		Emicizumab (Hemlibra®) Alle 2 Wochen	Erwachsene (ab 18 Jahren)	360.006,96
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	264.305,05
		Emicizumab (Hemlibra®) Alle 4 Wochen	Erwachsene (ab 18 Jahren)	349.792,61
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	262.344,99
B	Patienten mit einer HBWI	Routineprophylaxe		
		Humanplasma-protein mit einer Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	1.283.716,62 – 11.652.769,82
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	1.007.165,91 – 8.433.804,67
		Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	2.794.875,43
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	2.125.582,23
		Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	405.600,31 – 11.068.035,52
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	321.436,44 – 7.995.249,48
		Nonacog alfa (BeneFIX®)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	867.473,47 – 24.017.873,87

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	642.198,96 – 17.295.768,60
		Nonacog gamma (RIXUBIS)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	867.473,47 – 36.008.570,60
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	642.198,96 – 25.879.061,34
		Nocacog beta pegol (Refixia [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	511.830,50 – 10.314.883,02
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	383.102,21 – 7.433.980,76
		Eftrenonacog alfa (Alprolix [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	662.064,09 – 18.022.339,93
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	471.173,11 – 12.997.310,11
		Faktor IX Präparat (AlphaNine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	423.761,75 – 21.102.345,00
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	345.888,02 – 15.244.548,08
		Faktor IX Präparat (Octanine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	423.761,75 – 21.102.345,00
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	345.888,02 – 15.244.548,08
		Faktor IX Präparat (Haemonine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	423.761,75 – 15.836.168,72
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	345.888,02 – 15.244.548,08
		Faktor IX Präparat (Immunine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	423.761,75 – 17.608.866,08

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	269.637,69 – 12.778.562,9737
		Bedarfsbehandlung		
		Humanplasma- protein mit einer Faktor VIII- Inhibitor- Bypassing- Aktivität (FEIBA®)	Erwachsene (ab 18 Jahren) leichte bis mittelschwere Blutung^b	201.534,42 – 872.971,11
			Erwachsene (ab 18 Jahren) schwere Blutung bzw. Weichteilblutung bzw. Schleimhautblutung^b	108.334,71 – 270.489,33
			Erwachsene (ab 18 Jahren) Alle Blutungsereignisse^b	309.869,13 – 1.143.460,43
			Jugendliche (12–<18 Jahre) leichte bis mittelschwere Blutung^b	156.806,45 – 670.919,61
			Jugendliche (12–<18 Jahre) schwere Blutung bzw. Weichteilblutung bzw. Schleimhautblutung^b	84.291,21 – 195.527,13
			Jugendliche (12–<18 Jahre) Alle Blutungsereignisse^b	241.097,66 – 866.446,73
		Faktor-VIIa- Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	Erwachsene (ab 18 Jahren) leichte bis mittelschwere Blutung^c	320.292,57 – 480.438,85
			Erwachsene (ab 18 Jahren) schwere Blutung^c	2.368.956,35
			Erwachsene (ab 18 Jahren) Alle Blutungsereignisse^c	2.689.248,92 – 2.849.395,20
			Jugendliche (12–<18 Jahre) leichte bis mittelschwere Blutung^c	242.544,54 – 361.217,68
			Jugendliche (12–<18 Jahre) schwere Blutung^c	1.793.914,30

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	2.036.458,84
			Alle Blutungsereignisse^c	– 2.155.131,99
		Albutrepeno- nacog alfa (Idelvion)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	
		Nonacog alfa (BeneFIX [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	
		Nonacog gamma (RIXUBIS)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	
		Nocacog beta pegol (Refixia [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	
		Faktor IX Präparat (AlphaNine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	
		Faktor IX Präparat (Octanine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	
		Faktor IX Präparat (Haemonine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	
		Faktor IX Präparat (Immunine [®])	Erwachsene (ab 18 Jahren)	patientenindividuell
			Jugendliche (12–<18 Jahre)	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: In einer Untersuchung von Antunes et al. zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter FEIBA[®] eine Rate jährlicher Blutungsereignisse von 28,7 pro Patient, wobei für 88 % (entspricht 25,3 jährlichen Blutungen) der Blutungsereignisse eine Hämostase innerhalb von 1–3 Infusionen erzielt wurde und für 12 % (entspricht 3,4 jährlichen Blutungen) 4 oder mehr Infusionen benötigt wurden. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 25,3 der jährlichen Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit FEIBA[®] als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 3,4 der jährlichen Blutungen als schwer.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
c: In einer Untersuchung von Shapiro et al. zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter NovoSeven® eine historische mediane jährliche Blutungsrate von 24,0 pro Patient. 88,5 % (entspricht 21,2 jährlichen Blutungen) können mittels NovoSeven® im Rahmen einer Heimselbstbehandlung behandelt werden, für 11,5 % (entspricht 2,8 jährlichen Blutungen) ist eine längere Behandlungsdauer notwendig. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 21,2 jährliche Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit NovoSeven® als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 2,8 der jährlichen Blutungen als schwer.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels sind die Informationen in der Fachinformation zu berücksichtigen und die im Risiko-Management-Plan genannten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen umzusetzen. Die Anwendung von Concizumab ist für die Anwendungsgebiete HAwI und HBwI identisch.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Alhemo® entnommen:

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung soll unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie und/oder anderen Blutgerinnungsstörungen eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung soll im blutungsfreien Zustand begonnen werden.

Die Behandlung mit rFVIIa sollte mindestens 12 Stunden vor Beginn der Concizumab Therapie, die Behandlung mit aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrate) mindestens 48 Stunden vorher abgesetzt werden.

Das empfohlene Dosierungsschema ist

- Tag 1: eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg einmal.
- Tag 2 und bis zur individuellen Erhaltungsdosis (siehe unten): einmal tägliche Dosis von 0,20 mg/kg.
- 4 Wochen nach Behandlungsbeginn: Messung der Concizumab-Plasmakonzentration vor Verabreichung der nächsten geplanten Dosis. Die Messung muss mit einem validierten *In-vitro*-Diagnostikum durchgeführt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Wenn das Ergebnis der Concizumab-Plasmakonzentration verfügbar ist: Die individuelle Erhaltungsdosis wird einmalig basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration festgelegt, wie in Tabelle 1 der Fachinformation bzw. wie im vorliegenden Modul unten in Tabelle 11-14 angegeben.

Tabelle 11-14: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration

Concizumab-Plasmakonzentration	Einmal tägliche Dosis Alhemo®
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200–4 000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/ml	0,15 mg/kg

Die Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis sollte so bald wie möglich erfolgen (sobald das Ergebnis der Concizumab-Plasmakonzentration vorliegt) und wird spätestens 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung empfohlen. Je nach Gesundheitszustand des Patienten können nach 8 Wochen mit der gleichen Erhaltungsdosis weitere Messungen der Concizumab-Plasmakonzentration vorgenommen werden. Dies sollte beispielsweise in Betracht gezogen werden, wenn bei einem Patienten die Blutungshäufigkeit steigt, sich das Körpergewicht stark verändert, der Patient Dosen vor der Einstellung der Erhaltungsdosis ausgelassen hat oder eine Begleiterkrankung hinzukommt, die zu einer Erhöhung des Gesamtrisikos für Thromboembolien führen kann.

Da Concizumab nach Körpergewicht dosiert wird (mg/kg), ist es wichtig, die Dosis (mg) neu zu berechnen, wenn sich das Körpergewicht ändert.

Dauer der Behandlung

Alhemo® ist für die Langzeitprophylaxe bestimmt.

Versäumte Dosis

Concizumab kann zu jeder Tageszeit verabreicht werden.

Es ist wichtig, dass sich jeder Patient an seine tägliche Dosierung hält. Die Adhärenz ist in den ersten 4 Wochen besonders wichtig, um sicherzustellen, dass basierend auf der Plasmakonzentration von Concizumab in Woche 4 eine korrekte Erhaltungsdosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation unter Dosierung). Patienten, die während dieser Zeit Dosen versäumen, sollten die Behandlung so bald wie möglich mit der anfänglichen Tagesdosis von 0,2 mg/kg fortsetzen und ihren Arzt informieren.

Versäumte Dosen nach Festlegung der Erhaltungsdosis

Die folgenden Dosierungsrichtlinien sollten **NUR** angewendet werden, wenn ein Patient vergessen oder versäumt hat, sich seine einmal tägliche Erhaltungsdosis zu verabreichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 1 versäumte tägliche Dosis: Der Patient sollte die tägliche Erhaltungsdosis ohne zusätzliche Dosis wieder aufnehmen.
- 2 bis 6 versäumte Tagesdosen in Folge: Der Patient sollte die Tagesdosis zweimal verabreichen (als zwei separate Injektionen, die jeweils einer Tagesdosis entsprechen) und dann ab dem nächsten Tag mit der täglichen Erhaltungsdosis fortfahren.
- 7 oder mehr versäumte Tagesdosen in Folge: Der Patient sollte sofort seinen Arzt kontaktieren. Der Patient muss möglicherweise eine neue Aufsättigungsdosis erhalten, bevor er seine tägliche Erhaltungsdosis am nächsten Tag nach sorgfältiger Abwägung des klinischen Bildes fortsetzen kann.

Im Zweifelsfall sollte sich der Patient an seinen Arzt wenden.

Umgang mit Durchbruchblutungen

Bei Durchbruchblutungen sollte keine Anpassung der Dosis von Alhemo® vorgenommen werden.

Die Ärzte sollten mit dem Patienten und/oder der Pflegeperson gegebenenfalls über die Dosis und das Dosierschema von Bypassing-Präparaten während der Prophylaxe mit Concizumab sprechen.

Die Behandlung mit Bypassing-Präparaten (z. B. rFVIIa oder aPCC) kann bei Durchbruchblutungen angewendet werden, wobei Dosis und Behandlungsdauer vom Ort und Schweregrad der Blutung abhängen.

Bei leichten und mittelschweren Blutungen, die eine zusätzliche Behandlung mit Bypassing-Präparaten erfordern (z. B. rFVIIa oder aPCC), werden die niedrigste zugelassene Dosis und das Dosisintervall gemäß der zugelassenen Fachinformation empfohlen. Außerdem wird für aPCC eine maximale Dosis von 100 E/kg Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

Bei schweren Blutungen wird empfohlen, sich an das Dosierschema in der zugelassenen Fachinformation für das jeweilige Arzneimittel basierend auf der klinischen Beurteilung zu halten.

Vorgehensweise im perioperativen Kontext

Bei kleineren Operationen ist keine Dosisanpassung von Alhemo® erforderlich.

Vor größeren operativen Eingriffen ist ein in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrener Arzt hinzuzuziehen. Da nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Concizumab während größerer operativer Eingriffe vorliegen, wird im Allgemeinen empfohlen, die Behandlung mit Concizumab mindestens 4 Tage vor einer größeren Wahloperation auszusetzen. Die Concizumab Therapie kann 10–14 Tage nach der Operation mit der gleichen Erhaltungsdosis ohne neue Aufsättigungsdosis und unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes des Patienten wieder aufgenommen werden.

Die Kriterien für einen größeren operativen Eingriff sind jedes invasive operative Verfahren, das ≥ 3 Dosen einer Bypassing-Therapie erfordert und/oder bei dem einer oder mehrere der folgenden Eingriffe stattfinden:

- Eröffnung einer Körperhöhle
- Durchtrennung des Mesothels (z. B. Pleura, Peritoneum oder Dura mater)
- Eröffnung einer Faszienebene
- Entfernung eines Organs
- Operative Veränderung der normalen Anatomie.

Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Verwendung von Concizumab bei Patienten, die eine fortlaufende ITI, eine Desensibilisierungsstrategie zur Eliminierung von Inhibitoren erhalten, sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die potenziellen Vorteile und Risiken sollten sorgfältig abgewogen werden, falls eine Fortführung oder Initiierung einer Concizumab Therapie während einer ITI in Betracht gezogen wird.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen nur begrenzte oder keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung vor, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung werden (neben der Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis) keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen nur begrenzte oder keine Daten zur Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor, siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Alhemo® bei Kindern im Alter von < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Alhemo® ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Concizumab wird in einem gebrauchsfertigen Fertigpen geliefert. Nadeln sind nicht enthalten, siehe Abschnitt 6.5 der Fachinformation.

Concizumab sollte täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt verabreicht werden, nicht zwingend jeden Tag zur selben Zeit.

Concizumab kann nach entsprechender Schulung durch eine medizinische Fachkraft und nach dem Lesen der Bedienungsanleitung vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson verabreicht werden.

Concizumab wird als subkutane Injektion in den Bauch oder Oberschenkel verabreicht, wobei die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt wird. Subkutane Injektionen sollten nicht an Stellen verabreicht werden, an denen die Haut schmerzempfindlich, gerötet oder hart ist oder an denen sich blaue Flecken, Muttermale oder Narben befinden.

Für jede Injektion sollte immer eine neue Nadel verwendet werden.

Jeder Alhemo® Fertigpen ist zur Verwendung durch einen einzigen Patienten bestimmt. Ein Alhemo® Fertigpen darf nicht von mehreren Patienten gemeinsam verwendet werden, auch wenn die Nadel gewechselt wird.

Eine umfassende Anleitung zur Verabreichung des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.6 der Fachinformation und in der Gebrauchsinformation.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Concizumab traten innerhalb der ersten Behandlungswochen allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf, einschließlich Krankenhausaufenthalten und endgültigem Abbruch der Therapie. Die Patienten sollten über die Anzeichen akuter Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden.

Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte der Patient angewiesen werden, die Anwendung von Alhemo® abubrechen und den Arzt zu kontaktieren, der eine angemessene Behandlung sicherstellen sollte.

Immunogenität

Die Entwicklung von neutralisierenden Anti-Concizumab-Antikörpern, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, hat nicht zu einem Wirksamkeitsverlust geführt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten mit klinischen Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts (z. B. Zunahme von Durchbruchblutungen) sollten jedoch untersucht werden, um die Ätiologie zu beurteilen, und andere therapeutische Optionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn der Verdacht auf neutralisierende Anti-Concizumab-Antikörper besteht.

Thromboembolische Ereignisse

Es wurden Fälle von nicht tödlichen arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen unter Concizumab in klinischen Studien berichtet. Diese Fälle traten bei Patienten mit multifaktoriellen Risikofaktoren einschließlich hochdosierter oder häufiger Anwendung von Therapien für Durchbruchblutungen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten, die mit Concizumab behandelt werden, sollten über das Auftreten von Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse informiert und überwacht werden. Bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse sollte Concizumab abgesetzt und weitere Untersuchungen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Es ist sorgfältig abzuwägen, ob der potenzielle Nutzen einer Concizumab Behandlung das potenzielle Risiko bei Patienten mit einem hohen Risiko für thromboembolische Ereignisse überwiegt. Diese Abwägung sollte in regelmäßigen Abständen neu bewertet werden.

In Fällen, bei denen der Gewebefaktor überexprimiert wird (z. B. fortgeschrittene atherosklerotische Erkrankung, Quetschverletzung, Krebs oder Septikämie), kann ein Risiko für thromboembolische Ereignisse oder disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) bestehen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Concizumab gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Auswirkungen von Concizumab auf Gerinnungstests

Die Therapie mit Concizumab führt nicht zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der Standardwerte der Gerinnung einschließlich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (*activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) und Prothrombinzeit (*Prothrombin Time*, PT).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,25 mg Polysorbat 80 in jedem ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Es wurde eine Toxizitätsstudie zu Arzneimittelwechselwirkungen von rFVIIa an mit Concizumab behandelten Cynomolgus-Affen durchgeführt. Bei normal koagulierenden Affen wurden keine Anzeichen einer Thrombose oder andere unerwünschte Befunde beobachtet, wenn drei aufeinanderfolgende Dosen von bis zu 1 mg/kg rFVIIa zusätzlich zu Concizumab im Steady State hinzugefügt wurden, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation.

In-vitro- und *Ex-vivo*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit rFVIIa, aPCC, rFVIII oder rFIX im Blut von Hämophilie-Patienten durchgeführt, die eine prophylaktische Behandlung mit Concizumab erhielten. Diese Studien deuteten nicht auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen hin.

Hinweise zur Anwendung von Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die eine Concizumab Prophylaxe erhalten, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter, die Concizumab erhalten, müssen während der Behandlung mit Concizumab und bis 7 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Der Nutzen und die thromboembolischen Risiken der verwendeten Verhütungsmittel sollten vom behandelnden Arzt abgewogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Concizumab bei schwangeren Frauen vor. Mit Concizumab wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Concizumab bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fötus schädigen oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Concizumab sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Concizumab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliche IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und bald darauf auf niedrige Konzentrationen abfallen; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Concizumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Zur Fertilität liegen keine Daten beim Menschen vor. Daher ist die Wirkung von Concizumab auf die männliche und weibliche Fertilität unbekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Alhemo® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Concizumab basiert auf Daten aus klinischen Studien. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Concizumab waren thromboembolische Ereignisse (0,9 %) und Überempfindlichkeit (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf gepoolten Daten aus den klinischen Studien NN7415-4159 (Phase Ib), NN7415-4310 (Phase II), NN7415-4255 (Phase II), NN7415-4311 (Phase III) und NN7415-4307 (Phase III), bei denen insgesamt 320 männliche Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper und Hämophilie B mit und ohne Hemmkörper mindestens eine Dosis Concizumab als Routineprophylaxe erhielten. Die Patienten waren für insgesamt 411 Expositionsjahre exponiert.

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Klassifizierung (Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung) aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, siehe Tabelle 2 der Fachinformation bzw. Tabelle 11-15.

Tabelle 11-15: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
Gefäßerkrankungen	Thromboembolische Ereignisse	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden in allen klinischen Studien mit Mehrfachdosen berichtet. Die am häufigsten berichteten Symptome waren Erythem an der Injektionsstelle (5,9 %), blauer Fleck an der Injektionsstelle (4,4 %) und Hämatom an der Injektionsstelle (4,1 %). Die Mehrzahl wurde als leicht eingestuft.

Kinder und Jugendliche

78 der Studienteilnehmer waren Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre). Das Sicherheitsprofil war bei jugendlichen und erwachsenen Patienten vergleichbar und wie für die Altersgruppe zu erwarten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Concizumab bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Concizumab vor. Für Fälle mit bis zum 5-Fachen der vorgesehenen Dosis wurden keine klinischen Folgen berichtet. Eine versehentliche Überdosierung kann zu Hyperkoagulabilität führen und Patienten sollten sich zur Überwachung an ihren Arzt wenden.