

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 A

*Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit
einer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab einem
Alter von 12 Jahren.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 01.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	57
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	77

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	78
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie A	15
Tabelle 3-2: Häufigkeit von Blutungen bei schwerer Hämophilie nach Lokalisation	15
Tabelle 3-3: Im DHR gemeldete HAwI- sowie HA-Patienten 2017 bis 2022	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Männliche Bevölkerung in Deutschland und Prävalenzrate der HAwI je Altersklasse	28
Tabelle 3-6: Prognose der Prävalenzrate für 2025 je Altersgruppe	29
Tabelle 3-7: Schätzung der Patienten mit HAwI ab 12 Jahren in Deutschland 2025	29
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 3-9: Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-12: Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßige Vergleichstherapie	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	50
Tabelle 3-17: Durchschnittliche Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	51
Tabelle 3-18: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration	58
Tabelle 3-19: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab	67
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung	70
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	73

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	80
---	----

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Concizumab in der Indikation HAwI	27
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
a	Aktivierter Gerinnungsfaktor (z. B. Faktor IIa)
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BE	Bethesda-Einheit
CD	Cluster of Differentiation
CTIS	Clinical Trials Information System
DHR	Deutsches Hämophileregister
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent assay
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FIX	Gerinnungsfaktor IX
FENOC	FEIBA® NovoSeven® Comparative
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAwI	Hämophilie A mit Inhibitoren (Haemophilia A with Inhibitors)
HBwI	Hämophilie B mit Inhibitoren (Haemophilia B with Inhibitors)
I.E.	Internationale Einheit
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG	Immunglobulin G
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITI	Immuntoleranzinduktion
ITT	Immuntoleranztherapie
IU	International Unit
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient Included

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NBA	Nijmegen-modifizierter Bethesda-Assay
PT	Prothrombinzeit
rIX	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor IX
rVIIa	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIIa
rVIIa	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VII
rVIII	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIII
SGB	Sozialgesetzbuch
WFH	World Federation of Hemophilia
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Anwendungsgebiet laut Fachinformation

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

- Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren.
- Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren. [1]

Anwendungsgebiet für das vorliegende Modul 3A

Alhemo® wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern (HAwI) ab einem Alter von 12 Jahren [1].

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde im Beratungsgespräch am 09. Februar 2023 für Patienten ab 12 Jahren mit HAwI Emicizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 09. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-308) wurde für Concizumab bei Patienten ab 12 Jahren mit HAwI folgende zVT festgelegt [2]:

- Emicizumab

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie der Fachinformation von Concizumab.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo[®], Stand: 12/2024. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-308 Concizumab als Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A. 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Concizumab ist zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (HAwI) oder einer Hämophilie B mit Faktor-IX-Hemmkörpern (HBwI) zugelassen [1]. Sowohl HAwI als auch HBwI gehören als sogenannte Hemmkörper-Hämophilien zu den seltenen Blutgerinnungsstörungen und können unbehandelt zu lebensbedrohlichen Blutungsereignissen führen.

Im Folgenden beschränken sich die Beschreibungen auf das für das vorliegende Modul 3A relevante Teil-Anwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit HAwI ab einem Alter von 12 Jahren.

Beschreibung der Erkrankung

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.

Nach gegenwärtigem Stand der medizinischen Erkenntnisse handelt es sich bei der Hämophilie A um eine chronische, unheilbare Erkrankung. Die lebenslang erhöhte Blutungsneigung geht für die Patienten mit einer gesteigerten Morbidität einher [2, 3]. Die Hämophilie A, welche in geschätzt 80–85 % aller Hämophilie-Fälle vorliegt, ist durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) charakterisiert [2]. Die betroffenen Patienten weisen aufgrund des Faktormangels eine höhere Blutungstendenz auf, wobei das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten vor allem durch die FVIII-Restaktivität bestimmt wird [2, 4]. Basierend auf laborchemischen Messungen des FVIII-Spiegels bzw. der FVIII-Aktivität wird die Hämophilie A entsprechend in die Schweregrade „schwer“ (Faktorspiegel < 1 %), „mittelschwer“ (Faktorspiegel 1–5 %) und „mild“ (Faktorspiegel > 5 %) eingeteilt (Tabelle 3-1) [4, 5].

Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie A

Schweregrad	FVIII-Spiegel	Internationale Einheiten/ml Vollblut	Blutungsverhalten
Mild	> 5 %	> 0,05 I.E./ml	Schwere Blutungen bei schweren Traumata oder Operationen; sehr selten spontane Blutungen
Mittelschwer	1–5 %	0,01–0,05 I.E./ml	Gelegentliche spontane Blutungen; verlängerte Blutungen bei kleineren Traumata oder Operationen
Schwer	< 1 %	< 0,01 I.E./ml	Spontane Blutungen in Gelenke oder Muskeln, vor allem bei Fehlen eines erkennbaren hämostatischen Ereignisses
Quelle: [2] FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; I.E.: Internationale Einheiten			

Der Schweregrad einer Hämophilie A spiegelt sich in der Häufigkeit, der Lokalisation und den Ursachen von Blutungsereignissen wider. Dementsprechend treten bei einer milden Hämophilie A Blutungen in der Regel nur nach schweren Verletzungen, Traumata oder Operationen auf, während eine mittelschwere Hämophilie A auch mit Blutungsereignissen nach einfachen Verletzungen assoziiert ist. Eine schwere Hämophilie führt hingegen zusätzlich zu spontanen Blutungsepisoden, die vor allem in Gelenken und Muskeln auftreten [6]. Tabelle 3-2 bietet eine Übersicht zu der Häufigkeit von Blutungen bei schwerer Hämophilie unterteilt nach Lokalisation.

Tabelle 3-2: Häufigkeit von Blutungen bei schwerer Hämophilie nach Lokalisation

Lokalisation der Blutung	Häufigkeit
Gelenke Häufiger in Scharniergelenken: Knöchel, Knie, Ellenbogen Weniger häufig in mehrachsigen Gelenken: Schultern, Handgelenke, Hüften	70–80 %
Muskeln	10–20 %
Andere Lokalisationen (starke Blutungen)	5–10 %
Zentrales Nervensystem	< 5 %
Quelle:[2]	

Rolle von Gerinnungsfaktor FVIII in der Blutgerinnungskaskade

Bei Hämophilie A-Patienten ist die Menge an funktionalem FVIII im Blutplasma herabgesetzt, wodurch die Blutgerinnung verlangsamt und die Blutungsdauer verlängert wird. FVIII wird im

Ablauf der physiologischen Blutgerinnungskaskade aktiviert. An deren Ende steht, unter Mitwirkung zahlreicher weiterer Faktoren, die Bildung eines stabilen Fibringerinnsels, welches verletzte Blutgefäßwände verschließt und somit die Blutung stillt. Essenzielle Komponenten dieser Blutgerinnungskaskade sind die Gerinnungsfaktoren VIII und IX, die zusammen einen Komplex bilden. Dieser sogenannte Tenase-Komplex aktiviert anschließend Faktor X (aktivierter Faktor X, FXa), der nach Bindung an FVa Prothrombin in Thrombin umwandelt. Thrombin, das als Serinprotease zahlreiche Funktionen im Gerinnungsprozess innehat, bildet schließlich den stabilen Thrombus, indem es Fibrinogen in Fibrin spaltet, welches sich zu unlöslichen Fibrinpolymeren zusammenlagert [7, 8].

Bei Hämophilie-Patienten kommt es aufgrund des Faktormangels trotz einer normalen Initiation der Blutgerinnung zu einer unzureichenden Bildung des Tenase-Komplexes (Komplex aus Faktor IXa und Faktor VIIIa) im Rahmen der Amplifikation. Somit sind die nachfolgenden Schritte in der Gerinnungskaskade ebenfalls beeinträchtigt. In der Folge werden die für einen festen Wundverschluss elementaren Fibrinpolymere nicht oder nur unzureichend gebildet, was schlussendlich zu einer eingeschränkten Blutgerinnung führt [7, 9].

Klinisches Bild

Allgemein zeichnet sich die Hämophilie A durch eine übermäßige Neigung zu Blutergüssen, häufigen Blutungen in Folge von Traumata oder chirurgischen Eingriffen sowie Einblutungen aus unersichtlichem Grund aus. Letztere manifestieren sich vor allem in Gelenken, Muskeln und Weichteilen [2]. Spontanblutungen in Gelenken treten insbesondere bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf. Betroffen sind hiervon häufig die Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke [5]. Wiederholte Einblutungen in dasselbe Gelenk führen zu einer chronischen Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovitis), welche wiederum die Blutungsneigung erhöht und letztendlich eine irreversible Schädigung des Gelenks bewirkt (hämophile Arthropathie) [5].

Diagnostik

Je nach Schweregrad der Erkrankung wird das pathologische Blutungsverhalten früh oder erst im höheren Lebensalter diagnostiziert. Daher ist bei der diagnostischen Evaluierung von Erbkrankheiten neben der Eigenanamnese vor allem die Familienanamnese von großer Bedeutung.

Es wird empfohlen nach Möglichkeit eine genetische Abklärung der weiblichen Familienmitglieder in betroffenen Familien hinsichtlich des Konduktorinnen-Status durchzuführen. Bei potenziell genetisch gefährdeten Kindern und Jugendlichen erfolgt auch ohne Blutungsneigung eine Diagnostik [2].

Neben der Familienanamnese verwendet man labordiagnostische Methoden, wie die Koagulometrie zur Bestimmung des Quick-Wertes (Thromboplastinzeit, TPZ), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder der Plasmathrombinzeit (PTZ). Außer den genannten Methoden zur Diagnostik kann anhand weiterführender Untersuchungen, wie dem Faktor-Aktivitätstest, die Restaktivität des Blutgerinnungsfaktors im Plasma bestimmt werden [2].

Anhand der Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) sowie der Leitlinie der Österreichischen Hämophiliegesellschaft (ÖHG) werden im Folgenden die wichtigsten Laboruntersuchungen für die initiale Diagnostik der Hämophilie aufgeführt [10].

- Gerinnungsglobaltests: TPZ, aPTT, PTZ, Fibrinogen
- Gerinnungsfaktor-Einzelanalyse von FVIII, Ausschluss von Inhibitoren gegen FVIII, Lupus-Antikoagulanz, Wirkung von Antikoagulanzen
- Komplettes Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, C-reaktives Protein
- Blutgruppenserologie
- Infektionsstatus (Serologie Hepatitis A, B, C, Humanes Immundefizienz-Virus [HIV])
- Mutationsdiagnostik (Diagnosesicherung, Einschätzung des Hemmkörperrisikos, Konduktorinnen-Status)

Darüber hinaus gilt es neben der Initialdiagnostik auch kontinuierlich Verlaufskontrollen durchzuführen, um die Wirksamkeit der Behandlung zu überwachen und das Auftreten von Blutungen sowie damit verbundener Komplikationen und deren Folgeschäden zu vermeiden. Dazu gehören unter anderem körperliche Untersuchungen einschließlich des Gelenksstatus, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren. Diese regelmäßigen Überprüfungen sind entscheidend, um die Behandlung bei Bedarf entsprechend anpassen zu können und den Patienten ein möglichst normales Leben zu ermöglichen. Den Patienten wird außerdem empfohlen, die Behandlung in einem Hämophiliezentrum (Comprehensive Care Centre) durchführen zu lassen [2].

Hemmkörperbildung

Die medikamentöse Therapie der Hämophilie A beruht auf einer lebenslangen und individuellen Substitution des mangelnden oder fehlenden FVIII.

Die schwerste Komplikation dieser Therapie ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten FVIII, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden [5, 11]. Inhibitoren sind zumeist polyklonal und gehören zur Immunglobulin-G-Klasse. Sie treten auf, weil das Immunsystem des betroffenen Patienten den substituierten FVIII nicht als körpereigen erkennt, da bei Patienten mit Hämophilie kein oder nur ein strukturell abnormaler körpereigener FVIII vorhanden ist [12]. 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 [12].

Bei zuvor Faktorkonzentrat-naiven Patienten mit einer HAwI treten Inhibitoren typischerweise innerhalb der ersten 50 Expositionstage auf, wobei die Auftrittshäufigkeit von Inhibitoren auch vom Schweregrad der Hämophilie A abhängt [2, 5]. So kommt es sehr viel häufiger zu einer

Entwicklung von Inhibitoren bei Patienten mit schwerer als bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A. Durchschnittlich wurde die Bildung von Inhibitoren in Studien bei 10 bis 50 % der Patienten mit Hämophilie A beobachtet [2, 5].

Das Risiko einen Inhibitor zu entwickeln, wird bei der Hämophilie A neben dem Schweregrad auch von einer familiären Prädisposition sowie der Herkunft beeinflusst [2]. Zudem wirken sich genetische Varianten, wie die Art der Mutation des FVIII-Gens und Polymorphismen in immunregulatorischen Genen auf die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Inhibitoren aus [2]. 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 [2]. Es wird vermutet, dass auch das zur Behandlung eingesetzte Faktorprodukt (plasmatisch oder rekombinant) einen Einfluss auf diese Entwicklung hat. Dieser ist allerdings bisher nur unzureichend verstanden [2, 5].

FVIII-Inhibitor-Nachweis

Der Verdacht auf das Vorliegen eines Inhibitors ist bei allen Patienten mit Hämophilie A begründet, welche klinisch nicht auf den substituierten FVIII ansprechen [2].

In der internationalen Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) wird ein Test auf das Vorliegen eines Inhibitors insbesondere in den folgenden Situationen empfohlen [2]:

- Nach erstmaliger Faktorsubstitution
- Nach intensiver Faktorsubstitution (zum Beispiel: tägliche Verabreichung für mehr als fünf Tage)
- Wiederkehrende Blutungen oder Einblutungen in Zielgelenke trotz adäquater Faktorsubstitution
- Kein Ansprechen auf adäquate Faktorsubstitution
- Unter den Erwartungen liegender Anstieg des Faktorspiegels oder der Halbwertszeit nach Faktorsubstitution
- Vor einem operativen Eingriff
- Suboptimales post-operatives Ansprechen auf Faktorsubstitution

FVIII-Inhibitoren werden mittels eines Bethesda-Assays oder eines Nijmegen-modifizierten Bethesda-Assays (NBA) gemessen. Letzterer wird wegen seiner verbesserten Spezifität und Sensitivität bevorzugt [2, 12].

Gemäß der Empfehlung der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) gilt ein NBA zur Detektion von Faktor-VIII-Inhibitoren ab einem Titer von 0,6 BE als positiv [2, 12].

Nicht neutralisierende Inhibitoren von FVIII können mit dem (Nijmegen-)Bethesda-Assay nicht detektiert werden. Trotzdem können diese Inhibitoren klinisch relevant sein, wenn sie die FVIII-Clearance erhöhen. Entsprechende Inhibitoren können mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) detektiert werden [2].

Allgemein wird zwischen sogenannten low-responding und high-responding Inhibitoren unterschieden. Low-responding Inhibitoren weisen einen Titer von $< 5,0$ BU auf, während high-responding Inhibitoren mit einem Titer von $\geq 5,0$ BU vorliegen [2].

Verschwanden Inhibitoren innerhalb von 6 Monaten behandlungsunabhängig, werden sie als transient bezeichnet. Transiente Inhibitoren sind zumeist vom Typ low-responding [2, 12].

High-responding Inhibitoren hingegen persistieren in der Regel. Nach längerer Zeit ohne Gabe von Faktorprodukten kann ihr Titer sinken oder nicht mehr detektierbar sein. Allerdings ist es möglich, dass ihr Titer nach erneuter Gabe von Faktorpräparaten innerhalb von 3 bis 5 Tagen wieder ansteigt [2, 12]. Hierbei handelt es sich um eine sogenannte anamnestische Antwort oder auch (immunologische) Gedächtnisantwort [2, 12].

Da die Inhibitor-Titer, wie beschrieben, nach längerer Zeit ohne Faktorexposition sinken können, ist es möglich, dass die Art des vorliegenden Inhibitors bei erstmaliger Testung nicht korrekt bestimmt werden kann. Daher ist eine weitere engmaschige Überwachung nötig, um eine Prognose treffen zu können [12].

Bisherige Therapie

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine schwere, derzeit unheilbare Erkrankung, die einer lebenslangen Behandlung bedarf. Neben der Verhütung, Kontrolle sowie Behandlung von Blutungen sollen durch die Therapie auch die mit der Erkrankung verbundenen Komplikationen und Folgeschäden reduziert, sowie die Gelenkfunktion erhalten bzw. wiederhergestellt werden. Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie A stehen verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FVIII-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Gerinnungsfaktor substituieren und so die Blutstillung verbessern. Diese Therapie muss lebenslang und angepasst an den patientenindividuellen Krankheitsverlauf verabreicht werden. Man unterscheidet dabei, ob man den fehlenden FVIII ausschließlich reaktiv bei auftretender Blutung substituiert (Bedarfsbehandlung) oder regelmäßig prophylaktisch verabreicht (präventive Behandlung). Die Therapieentscheidung hängt dabei unter anderem vom Schweregrad der Hämophilie, des patientenindividuellen Therapieziels oder bereits bestehenden Komplikationen (zum Beispiel bestehende Gelenkschäden) des Patienten ab [2, 5]. Die Substitutionstherapie ist bei Patienten mit HAwI allerdings nur eingeschränkt möglich, da durch die Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII eine effektive Prophylaxe mit FVIII-Präparaten nur noch begrenzt erfolgen kann. Bei der HAwI liegt deshalb der Fokus der Therapie außerdem auf der Eradikation des Inhibitors, da eine prophylaktische Gabe von FVIII nur nach Beseitigung der Inhibitoren wieder uneingeschränkt möglich ist [2]. Die verschiedenen Therapieoptionen stehen in Abhängigkeit von der gemessenen Höhe der Inhibitor-Konzentration zu Verfügung [2, 5].

Während akute Blutungen bei nicht-anamnestischen Inhibitoren mit geringem Titer durch die Gabe von hochdosierten FVIII-Präparaten behandelt werden können [2, 5, 12], kommen bei Patienten mit hohen FVIII-Inhibitor-Titern zur Behandlung akuter Blutungen Bypassing-Präparate zum Einsatz, die den direkten Weg des Gerinnungssystems umgehen und über einen Nebenweg (Bypassing) zur Gerinnung führen. Bypassing-Präparate enthalten rekombinant hergestellten Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa, u. a. NovoSeven®) oder aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC–FEIBA®) [13, 14]. Gemäß der Fachinformation kann NovoSeven® (rFVIIa) auch bei Patienten eingesetzt werden, bei denen mit einem starken Anstieg des Inhibitor-Titers bei Verabreichung von Faktorpräparaten zu rechnen ist. Entsprechend kann NovoSeven® ebenfalls bei Patienten mit niedrigem Inhibitor-Titer verwendet werden. In der FENOC (FEIBA NovoSeven® Comparative)-Studie wurden rFVIIa und aPCC zur Behandlung von Gelenkblutungen bei HAwI-Patienten getestet. Beide Präparate zeigten hierbei eine vergleichbare hämostatische Aktivität, jedoch konnte keines der beiden Produkte vorhersehbar die Blutgerinnung bei allen Patienten oder allen Blutungen herbeiführen [11, 15]. In Notfällen und bei Versagen der Bypassing-Präparate zur Behandlung akuter Blutungen soll gemäß der deutschen Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten eine Immunadsorptionsapherese erwogen werden sowie die Gabe von rekombinantem porzinen Faktor VIII bei einem Inhibitor-Titer < 15 BE [5].

Die deutsche Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten empfiehlt eine Prophylaxe allgemein für alle Patienten mit Hämophilie und Hemmkörper (HAwI und HBwI) [5]. Seit 2018 ist zur Blutungsprophylaxe bei HAwI der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab zugelassen, welcher sich als Behandlungsstandard für Patienten mit HAwI etabliert hat [5, 16]. Emicizumab bindet gleichzeitig den aktivierten Faktor IX und Faktor X, ersetzt so die Funktion des aktivierten Faktor VIII und wirkt somit als „Faktor-VIIIa-Mimetikum“ [17]. Bei der Behandlung von Durchbruchblutungen unter Routineprophylaxe mit Emicizumab ist zu beachten, dass es bei wiederholter Gabe von aPCC zu thromboembolischen Ereignissen und thrombotischer Mikroangiopathie kommen kann [5]. Bei einer aPCC-Gabe von 100 I.E. pro kg Körpergewicht liegt das Risiko für ein Auftreten dieser Komplikationen bei über 50 % [5, 11, 15].

Darüber hinaus können zur prophylaktischen Therapie der HAwI auch Bypassing-Präparate eingesetzt werden [5]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass rFVIIa in Deutschland zur Bedarfsbehandlung von Blutungen als auch zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen im Rahmen chirurgischer Eingriffe, jedoch nicht für die dauerhafte Prophylaxe von Blutungserignissen zugelassen ist [5, 13]. Zudem ist das Wirkungsprofil des für die prophylaktische Behandlung zugelassenen Bypassing-Präparates FEIBA® generell dem der Faktorsubstitution unterlegen [2].

Die aktuell erfolgreichste Methode, um Hemmkörper dauerhaft aus dem Körper des Patienten zu eradizieren, ist die Immuntoleranztherapie (ITI). Daher wird Patienten mit Hemmkörpern die Durchführung einer ITI empfohlen, wobei der Empfehlungsgrad und das Ansprechen auf eine ITI u.a. vom Hämophilie Typ (A vs. B), genetischen Faktoren des Patienten und dem Schweregrad der Hämophilie abhängt. Ziel der ITI ist es, dass der Körper wieder eine Toleranz

gegen den Gerinnungsfaktor entwickelt [2, 5]. Die ITI wird mitunter auch als Immuntoleranztherapie (ITT) bezeichnet [18].

Zur Elimination von Inhibitoren stehen grundsätzlich zwei Arten von Protokollen zur Verfügung [5]:

1. Verabreichung niedriger FVIII-Konzentratdosen dreimal wöchentlich (für low-responsing Inhibitoren und als Alternative bei high-responsing Inhibitoren)
2. Verabreichung hoher FVIII-Konzentratdosen ein bis zweimal täglich (für high-responsing Inhibitoren)

Zur Blutungsprophylaxe kann gemäß der Leitlinie während der ITI Emicizumab oder ein Bypassing-Präparat verabreicht werden [5]. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei einer laufenden ITI liegen jedoch laut der Fachinformation von Emicizumab bisher noch nicht vor [19]. Die deutsche Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten empfiehlt die ITI vor allem für HAwI-Patienten mit einem hohen Inhibitor-Titer [5]. Für die HAwI werden Erfolgswahrscheinlichkeiten einer ITI zwischen 51 und 79 % berichtet [2, 5, 11]. Nach erfolgreicher Elimination kann die weitere Blutungsprophylaxe wie bei Patienten mit einer HAwI erfolgen und wird gemäß Leitlinie auch empfohlen [2, 5].

Wird innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Initiierung eines ITI-Regimes keine Immuntoleranz erreicht, so wird dies gemäß der Leitlinie der WFH nach internationalem Konsens als Therapieversagen gewertet [2]. Auch in der deutschen Querschnittsleitlinie wird angemerkt, dass eine ITI selten länger als drei Jahre fortgeführt wird [5]. Zur erneuten Durchführung einer ITI nach Versagen eines ersten Regimes treffen weder die deutsche Querschnittsleitlinie noch die internationale Leitlinie der WFH Aussagen [2, 5]. In der Leitlinie der WFH wird allgemein für Patienten mit Hämophilie A und persistierenden Inhibitoren, bei denen eine ITI versagte oder die nie eine ITI erhielten, Emicizumab noch vor einer Therapie mit Bypassing-Präparaten empfohlen [2].

In einem Review von Ljung et al. aus dem Jahr 2019 zu bestehenden Therapieoptionen bei Patienten mit Hämophilie und Inhibitoren wird darüber hinaus die Anwendung eines weiteren, veränderten ITI-Regimes nach erstmaliger erfolgloser ITI als mögliche Option für Patienten mit Inhibitoren aufgezeigt [11]. Mögliche Regime in der zweiten Linie umfassen eine erhöhte Dosis desselben Faktorpräparates sowie die Gabe eines anderen Faktorpräparates in gleicher oder höherer Dosierung. Alternativ empfehlen die Autoren eine Fortführung des bisherigen Regimes unter Hinzunahme einer weiteren Intervention, beispielsweise eines Immunsuppressivums [11]. Hierzu wird allerdings angemerkt, dass die Wirksamkeit der Kombination eines Immunsuppressivums mit einem Standard-ITI-Regime nicht mit einer direkt vergleichenden Studie belegt ist [11]. Ein häufig eingesetztes Immunsuppressivum ist der Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper Rituximab, welcher off-label in Kombination mit einer ITI angewendet wird [11]. Bisher existieren jedoch keine (randomisierten) kontrollierten Studien zum Einsatz von Rituximab bei der Hämophilie mit Inhibitoren [20].

Allgemein wird die ITI bevorzugt bei jüngeren Patienten durchgeführt [10].

Seit Einführung von Emicizumab in der Indikation HAwI sind Veränderungen in den Therapieentscheidungen zu beobachten. Eine Umfrage unter 18 Hämophilie-Zentren in Europa und dem Nahen Osten ergab, dass inzwischen vermehrt ITI-Regime mit niedrigerer bzw. weniger häufiger Dosierung eingesetzt werden, häufig in Kombination mit einer Emicizumab-Prophylaxe [21]. Auch gaben 93,8 % der Antwortenden an, dass man nach einer ersten fehlgeschlagenen ITI eine Routineprophylaxe mit Emicizumab in Betracht ziehen würde. Die Entscheidung für eine weitere ITI-Behandlung wurde hingegen ausschließlich auf Basis des Zustandes des Patienten getroffen [21].

Katheter-assoziierte Infektionen

Im Zuge der Substitutionstherapie treten im Rahmen der prophylaktischen Therapie oftmals Venenzugangsprobleme auf, welche die Anlage eines venösen Portsystems oder eines zentralen Venenkatheters (ZVK) erforderlich machen. Diese bergen jedoch Infektionsrisiken und das Risiko von Thrombosen, die wiederum eine Entfernung des ZVK notwendig machen [22].

Auswirkung der Hämophilie auf die Lebensqualität

Die im Rahmen einer Hämophilie auftretenden Blutungen haben nicht nur akute medizinische Folgen, sondern beeinträchtigen ebenfalls die Lebensqualität der Patienten. Als stärkste Einflussfaktoren auf die körperliche Lebensqualität werden die Bewegungseinschränkungen und die Schmerzintensität angesehen [23], während psychologische Aspekte wie Angst oder Depressionen sich am stärksten auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auswirken [24]. Weiterhin können die als Folge einer Hämophilie auftretenden Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und Depressionen einen Einfluss auf die Ausbildung, Arbeitsfähigkeit, Aktivitäten und Beziehungen der Betroffenen haben [25].

In einer Befragung von Patienten mit Hämophilie wurde festgestellt, dass sich die Erkrankung negativ auf das Beschäftigungsverhältnis auswirkt. Ein Anteil von 20 % der Befragten führte den Verlust der Stelle auf die Erkrankung zurück. Zudem äußerten viele Patienten den Wunsch, auch kontaktintensive Sportarten, wie z. B. Fußball, betreiben zu dürfen. Insgesamt wird die große Anzahl an Komorbiditäten als eine zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität im Alltag wahrgenommen [26].

Zielpopulation

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Population handelt es sich um Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende

Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das im vorliegenden Modul 3A beschriebene Anwendungsgebiet umfasst Patienten ab 12 Jahren mit einer HAwI.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Concizumab

Die Bildung von Inhibitoren ist eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen, insbesondere bei der Behandlung der schweren Hämophilie A mit Faktorpräparaten [5]. Das Risiko einer Inhibitor-Entwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A beträgt 10 bis 50 % [2, 5].

Das Vorhandensein von Inhibitoren über einen längeren Zeitraum geht sowohl mit einer gesteigerten Morbidität als auch einer erhöhten Mortalität einher [2, 12]. Patienten mit FVIII-Inhibitoren haben ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen und das frühe Einsetzen einer progressiven Arthropathie. Zudem weisen sie höhere Hospitalisierungs- und Sterberaten sowie eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu Patienten ohne Inhibitoren auf [2, 11]. Die notwendigen intensiven Behandlungsregime für Patienten mit Inhibitoren, insbesondere im Rahmen einer ITI, verlangen einen hohen Zeitaufwand, sind invasiv und können sich negativ auf das emotionale und psychische Wohlbefinden der Patienten auswirken [11]. Zudem sind die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Inhibitoren grundsätzlich begrenzt, v. a. wenn es sich um hohe Titer der Inhibitoren handelt, und bergen jeweils eigene Limitationen bzw. Risiken.

Eine wichtige Entwicklung in der Therapie der Hämophilie allgemein besteht in der Abkehr von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan verabreichten Medikamenten, welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen [27]. So wurde Emicizumab von Patienten sowohl mit HA als auch mit HAwI unter anderem aufgrund seiner subkutanen Anwendung gegenüber ihrer vorherigen Therapie bevorzugt [27]. Allerdings ist Emicizumab in der Vorbereitung der Anwendung sowie der Dosierung komplex und weist bei einem vierwöchigen Dosierungsintervall ein hohes Injektionsvolumen auf [19]. Somit besteht auch im Hinblick auf eine nicht intravenöse Darreichung weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf bei Patienten mit HAwI.

Concizumab deckt den bestehenden medizinischen Bedarf für Patienten mit HAwI in mehrerer 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprevalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Inzidenz der HAwI

Im Bericht der WFH zur jährlichen globalen Umfrage 2021 wird die Inzidenz der Hämophilie weltweit auf 24,6 Fällen pro 100.000 männliche Neugeborene geschätzt [28]. Dies entspricht im Jahr 2023 einer Zahl von 88 männlichen Neugeborenen in Deutschland mit einer Hämophilie A [29].

Das Risiko einer Inhibitor-Entwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A beträgt 10 bis 50 % mit einer geschätzten kumulativen Inzidenz von 30 % [2, 5].

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird die Bildung von Inhibitoren gegen FVIII neben dem Schweregrad der Hämophilie und genetischen Variationen auch von der Art des verabreichten Faktorprodukts (plasmatisch versus rekombinant) sowie der Dosierung beeinflusst [2]. Daher ist die Unsicherheit bezüglich der Inzidenz der HAwI als hoch zu bewerten.

Prävalenz der Erkrankung

In Deutschland werden Daten von Patienten mit Hämostasestörungen vom deutschen Hämophileregister (DHR) erfasst. Einrichtungen, welche Patienten mit Hämophilie, Von-Willebrand-Syndrom oder anderen Faktormangelerkrankungen dauerhaft behandeln, müssen seit 2017 die Patienten sowie den Verbrauch an Arzneimitteln mindestens einmal pro Kalenderjahr an das DHR melden [30-32]. Die Angaben des DHR sind eine wesentliche Grundlage für die Bestimmung der substitutionspflichtigen HAwI-Patienten in Deutschland, welche im Rahmen der Nutzenbewertung regelhaft akzeptiert wird [33]. Im Jahr 2019 erfolgte eine Umstellung auf das DHR 2.0 mit erweiterten Nutzungsmöglichkeiten und veränderten gesetzlichen Rahmenbedingungen [30].

Das DHR liefert auf Anfrage Daten zur Ableitung der Prävalenz der HAwI in Deutschland. In Tabelle 3-3 sind die Zahl der jährlich an das DHR gemeldeten substitutionspflichtigen HAwI-Patienten sowie die Gesamtzahl der Patienten mit Hämophilie A getrennt nach Altersklassen von 2017 bis 2022 dargestellt [34]. Die Angaben des DHR reichen bis zum Kalenderjahr 2023, wobei die berichteten Zahlen für das Jahr 2023 nach Angabe des DHR vorläufig sind, sodass das Jahr 2023 nicht dargestellt wird [18].

Tabelle 3-3: Im DHR gemeldete HAwI- sowie HA-Patienten 2017 bis 2022

Substitutionsbedürftige Hämophilie-A-Patienten	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Patienten mit Hämophilie A gesamt [Anzahl]	4.134	4.240	4.993	4.896	5.138	5.409
Patienten mit Inhibitor gesamt [Anzahl]	151	162	146	178	158	132
davon Kinder und Jugendliche mit Inhibitor [Anzahl]	70	69	76	66	68	70
davon Erwachsene mit Inhibitor [Anzahl]	81	93	70	112	90	62
Anteil der Patienten mit Inhibitor [%]	3,65	3,82	2,92	3,64	3,08	2,44
Quelle: [29]						

Im Zeitraum von 2017 bis 2022 wurden über alle Altersklassen hinweg jährlich zwischen 132 und 178 Patienten mit HAwI beim DHR registriert. Der Anteil der Patienten mit Inhibitor von der Gesamtzahl im DHR gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie A betrug in diesem Zeitraum zwischen 2,44 % und 3,82 %. Bezogen auf die deutsche männliche

Gesamtbevölkerung entspricht dies über die Jahre einer medianen HAwI-Prävalenz von 0,38 je 100.000 männliche Personen (entspricht im Median 155 männlichen erkrankten Personen pro Jahr) [34, 35].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Un- sicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)
Concizumab (Alhemo®)	111 ^a (86–140)	99 ^a (77–124)
a: Median GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [29]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer

Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Das DHR liefert Zahlen zur Prävalenz substitutionsbedürftiger Patienten mit HAwI in Deutschland [30, Seite 2]. Basierend hierauf wurde für die Herleitung der Zielpopulation von Concizumab ein prävalenzbasiertes Modell gewählt. Die Rechenschritte sind in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt [29, Seite 1 bis 16]. Bei der Darstellung der berechneten Angaben wurden alle Zahlen auf den nächsten vollen Patienten aufgerundet.

Die Angaben des DHR reichen bis zum Kalenderjahr 2023, wobei die berichteten Zahlen für das Jahr 2023 nach Angabe des DHR vorläufig sind [18, Seite 4], sodass das Jahr 2023 nicht zur Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wird. Für die Abschätzung der Patientenzahl mit HAwI im Einreichungsjahr des Dossiers (2025) muss daher eine Prognose erstellt werden.

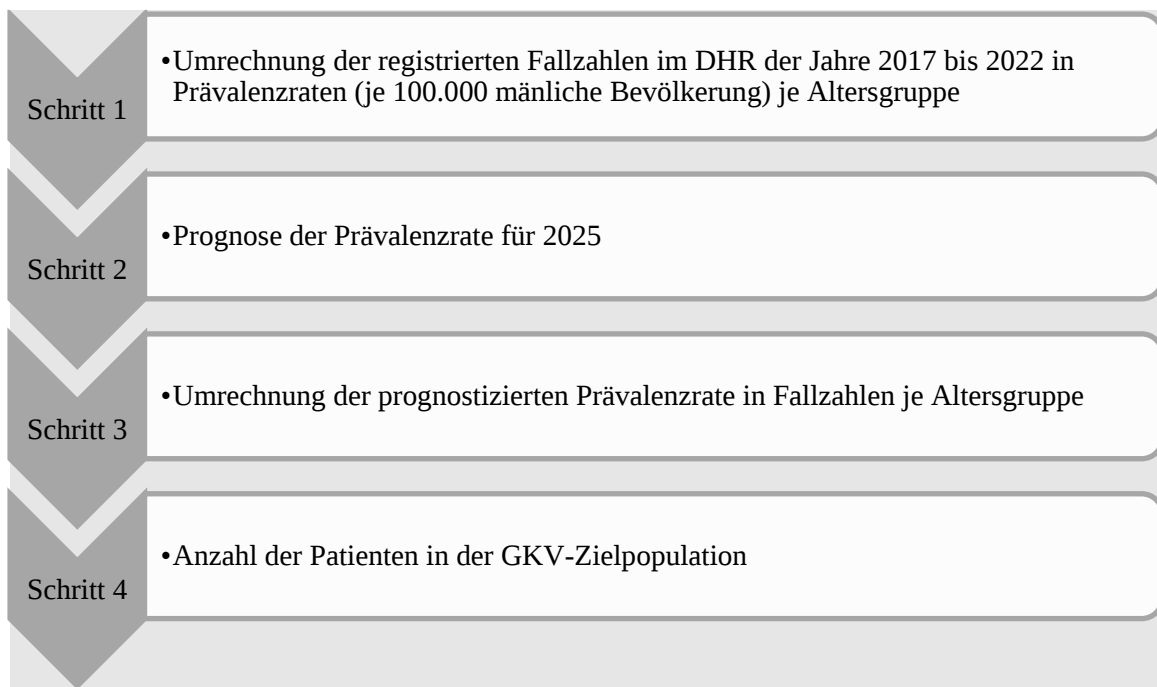


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Concizumab in der Indikation HAwI

Vereinfachte Annahmen für das epidemiologische Modell

Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmodus sind von einer Hämophilie fast ausschließlich Männer betroffen [7, Seite 127]. Laut des Berichts der WFH zur jährlichen globalen Umfrage 2023 sind basierend auf den verfügbaren Meldungen von Ländern, welche geschlechtsspezifische Daten berichten, nur 4 % der Patienten mit Hämophilie A weiblich [36, Seite 56]. Daher wird die Berechnung der Zielpopulation ausschließlich basierend auf der männlichen Bevölkerung in Deutschland durchgeführt.

Die Berechnungen wurden mit ungerundeten Zahlen durchgeführt. Die dargestellten Prävalenzraten wurden kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet. Fallzahlen wurden auf die nächstgrößere ganze Zahl gerundet.

Schritt 1: Umrechnung der registrierten Fallzahlen im DHR der Jahre 2017 bis 2022 in Prävalenzraten je Altersgruppe

Zur Schätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers (2025) werden die Angaben des DHR zur Zahl der Patienten mit HAwI getrennt nach Altersgruppe (Kinder und Jugendliche, Erwachsene) der Jahre 2017 bis 2022 herangezogen (siehe Tabelle 3-3). Basierend auf den Fallzahlen und dem Bevölkerungsstand [37, Seite 1 bis 8] werden die Prävalenzraten (je 100.000 männliche Bevölkerung) der HAwI für die jeweiligen Jahre berechnet (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Männliche Bevölkerung in Deutschland und Prävalenzrate der HAwI je Altersklasse

Jahr	Männliche Bevölkerung in Deutschland < 18 Jahre [n]	Prävalenzrate der HAwI je 100.000 Kinder / Jugendliche	Männliche Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre [n]	Prävalenzrate der HAwI je 100.000 Erwachsene ≥ 18 Jahre
2017	6.968.292	1,00	33.875.273	0,24
2018	6.992.943	0,99	33.973.748	0,27
2019	7.030.434	1,08	34.007.179	0,21
2020	7.063.395	0,93	33.963.124	0,33
2021	7.125.584	0,95	33.941.201	0,27
2022	7.142.757	0,98	33.776.948	0,18
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren Quelle: [29, Seite 10, 37, Seite 1 bis 8]				

Die Zahl, der im DHR gemeldeten substitutionspflichtigen HAwI-Patienten und damit auch die errechneten Prävalenzraten, ist jährlichen Schwankungen unterlegen, aus denen kein klarer Trend ersichtlich ist, in welche Richtung sich die Zahl der HAwI-Patienten in den kommenden Jahren in Deutschland entwickeln wird (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-5). Da die Schwankungen insbesondere auch in späteren Jahren auftreten, wird anhand der Zahlen zudem nicht von einer Untererfassung der Patienten mit HAwI in früheren Jahren und vor Umstieg auf das DHR 2.0 ausgegangen.

Schritt 2: Prognose der Prävalenzrate für 2025

Basierend auf den in Schritt 1 dargelegten Gründen wird zur Prognose der Prävalenz im Jahr 2025 die mediane Prävalenzrate der Jahre 2017 bis 2022 herangezogen. Der Median ist dabei bekanntlich robuster gegenüber Streuungen als der Mittelwert. Zur Ermittlung der Unsicher-

heitsspanne wird als Untergrenze das Minimum der Prävalenzraten je Altersgruppe herangezogen, welches voraussichtlich eine Unterschätzung darstellt. Als Obergrenze wird das Maximum der Prävalenzraten je Altersgruppe herangezogen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prognose der Prävalenzrate für 2025 je Altersgruppe

	Untergrenze	Median	Obergrenze
Prävalenzrate der HAwI je 100.000 Kinder/Jugendliche	0,93	0,98	1,08
Prävalenzrate der HAwI je 100.000 Erwachsene ≥ 18 Jahre	0,18	0,25	0,33
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren Quelle: [29, Seite 10, 37, Seite 1 bis 8]			

Schritt 3: Umrechnung der prognostizierten Prävalenzrate in Fallzahlen je Altersgruppe

Zur Schätzung der Zielpopulation im Jahr 2025 werden die errechneten Prävalenzraten auf den prognostizierten Stand der männlichen Bevölkerung (Variante: G2L2W2; moderate Entwicklung hinsichtlich Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo) durch das statistische Bundesamt für das Jahr 2025 extrapoliert [38, Seite 1]. Das DHR differenziert hinsichtlich des Alters nur in Personen unter (Kinder und Jugendliche) und über (Erwachsene) 18 Jahren [34, Seite 2]. Concizumab ist ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen [1, Seite 1], sodass die Zahl an Patienten mit HAwI ab 12 Jahren basierend auf der Prävalenz und der Bevölkerungsprognose für die Altersjahre ab 12 geschätzt werden muss. Für 2025 ergibt sich somit eine geschätzte Zahl von 111 HAwI-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland, mit einer geschätzten Unsicherheitsspanne von 86 bis 140 Patienten (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Schätzung der Patienten mit HAwI ab 12 Jahren in Deutschland 2025

	Untergrenze	Median	Obergrenze
HAwI-Patienten ≥ 12 Jahre < 18 Jahre	23	25	27
HAwI-Patienten ≥ 18 Jahre	63	87	113
HAwI-Patienten gesamt (≥ 12 Jahre)	86	111	140
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren Quelle: [29, Seite 14, 38, Seite 1]			

Schritt 4: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Jahr 2023 waren 74.257.000 Mitglieder in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) registriert [39, Seite 2]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung des Jahres 2023 [37, Seite 8] entspricht dies einem Anteil von 88,98 %. Überträgt man den Anteil an GKV-Versicherten auf die prognostizierte Zahl an HAaI-Patienten ab 12 Jahren für das Jahr 2025, so ergibt sich im Median eine Zahl von 99 Patienten (davon 22 Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren und 77 Patienten ab 18 Jahren) mit einer Unsicherheitsspanne von 77 bis 124 Patienten in der GKV-Zielpopulation für Concizumab (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

	Untergrenze	Median	Obergrenze
Patienten ab 12 Jahren mit HAaI in der GKV 2024	77	99	124
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAaI: Hämophilie A mit Inhibitoren Quelle: [29, Seite 14, 37, Seite 8, 39, Seite 2]			

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt für das Anwendungsgebiet HAaI ein weiterer Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Emicizumab vom 20. September 2018 vor. Hierin wird die Zahl der Patienten mit HAaI in der GKV auf circa 100 Patienten beziffert [16, Seite 7]. Zu beachten ist, dass Emicizumab bei allen Altersgruppen angewendet wird, während Concizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen ist [1, Seite 1, 16, Seite 2]. Entsprechend liegt die prognostizierte Mediane Zahl von 99 Patienten ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation für Concizumab über dem im Beschluss zu Emicizumab ausgewiesenen Wert von ca. 100 Patienten für alle Altersgruppen.

Die Patientenzahlen im Beschluss zu Emicizumab basieren gemäß der Tragenden Gründe auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers [40, Seite 11], welche wiederum auf den Fallzahlen der Patienten mit HAaI im DHR der Jahre 2010 bis 2014 beruhen [33, Seite 33]. Die prognostizierte Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Dossier basiert hingegen auf Fallzahlen des DHR der Jahre 2017 bis 2022. In diesen späteren Jahren waren im DHR zumeist mehr Patienten mit HAaI gemeldet als in den Jahren 2010 bis 2014 (132 bis 178 versus 109 bis 130 Patienten). Unter Berücksichtigung der Abweichungen, welche sich voraussichtlich Großteils aus den unterschiedlichen zu Grunde liegenden Erhebungsjahren des DHR ergeben, liegt die prognostizierte Spanne von 77 bis 124 Patienten in der GKV-Zielpopulation von Concizumab jedoch grundsätzlich in einer vergleichbaren Größenordnung mit den im Beschluss zu Emicizumab [16, Seite 7] ausgewiesenen Patientenzahlen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Einklang mit bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der Hämophilie A weitestgehend stabil bleibt [33, Seite 35, 41, Seite 22].

Neben verschiedenen Faktoren, welche das Auftreten von Inhibitoren bei Patienten mit Hämophilie A beeinflussen können, [2, Seite 109] wirkt sich auch die Durchführung beziehungsweise der Erfolg einer ITI auf die Prävalenz von Inhibitoren aus und erschwert somit eine präzise Prognose der Fallzahlen.

Die Zahl der im DHR gemeldeten Patienten mit HAwI zeigen im Zeitraum von 2017 bis 2022 keinen ersichtlichen Trend. Daher wird von einer gleichbleibenden Prävalenz der HAwI ausgegangen. Entsprechend sind voraussichtlich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten. Die Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den kommenden fünf Jahren wird daher analog zur Herleitung für das Jahr 2025 vorgenommen (siehe oben).

Tabelle 3-9 zeigt die geschätzte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre (2026 bis 2030).

Tabelle 3-9: Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030

Patienten mit HAwI [Anzahl]	2026	2027	2028	2029	2030
Untergrenze	77	77	78	78	78
Median	99	99	100	100	100
Obergrenze	125	125	126	126	126
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren Quelle: [29, Seite 14 bis 16, 38, Seite 1 bis 2]					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zu- satznutzens	Anzahl der Pa- tienten in der GKV
Concizumab (Alhemo®)	Patienten ab 12 Jahren mit HAwI	nicht quantifizier- barer Zusatznut- zen	99 ^a (77–124)
a: Median HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur entnommen. Angaben zu Inzidenz und Prävalenz sowie zur Abschätzung der Zielpopulation beruhen hauptsächlich auf Daten des DHR sowie auf Publikationen der WFH. Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der Versicherten in der GKV wurden den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo[®], Stand: 12/2024. 2024.
2. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.
3. Mejia-Carvajal, C., E.E. Czapek, and L.A. Valentino, Life expectancy in hemophilia outcome. J Thromb Haemost, 2006. 4(3): p. 507-9.
4. Miesbach, W., et al., Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int, 2019. 116(47): p. 791-798.
5. Bundesaerztekammer. Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020,. 2020 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
6. National Bleeding Disorders Foundation. Hemophilia A. 2025 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-a>.

7. Bowen, D.J., Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. Mol Pathol, 2002. 55(2): p. 127-44.
8. Peters, R. and T. Harris, Advances and innovations in haemophilia treatment. Nat Rev Drug Discov, 2018. 17(7): p. 493-508.
9. Nazeef, M. and J.P. Sheehan, New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. J Blood Med, 2016. 7: p. 27-38.
10. Eichler, H., et al., [Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hamophilie-Zentren]. Hamostaseologie, 2019. 39(4): p. 311-321.
11. Ljung, R., et al., Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Haematol, 2019. 102(2): p. 111-122.
12. Miller, C.H., Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia, 2018. 24(2): p. 186-197.
13. Novo Nordisk Pharma GmbH. NovoSeven® 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 01/2023. 2023 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011256>.
14. Takeda GmbH. FEIBA® 500 E./1000 E./ 2500 E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 09/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024246/feiba-500-e-1-000-e-2-500-e-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
15. Astermark, J., et al., A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood, 2007. 109(2): p. 546-51.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab. 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3478/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_BAnz.pdf.

17. Lenting, P.J., C.V. Denis, and O.D. Christophe, Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*, 2017. 130(23): p. 2463-2468.
18. Deutsches Hämophilie Register (DHR). Jahresbericht 2022/23. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2022-2023.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
19. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra®, Stand: 02/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021961/hemlibra-r>.
20. Jiang, L., et al., Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(8).
21. Holstein, K., et al., Immune tolerance induction in the era of emicizumab – still the first choice for patients with haemophilia A and inhibitors? *Haemophilia*, 2021. 28(2): p. 215-222.
22. Izzi, G., et al., The use of central venous catheters in haemophilia patients. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 1: p. 29-31.
23. Elander, J., et al., An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia. *Pain*, 2009. 145(1-2): p. 169-75.
24. Triemstra, A.H., et al., Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*, 1998. 47(5): p. 581-93.
25. O'Hara, J., et al., The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*, 2018. 16(1): p. 84.
26. Forsyth, A.L., et al., Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*, 2014. 20(1): p. 44-51.

27. Pasca, S., Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. J Blood Med, 2022. 13: p. 191-199.
28. World Federation of Hemophilia (WFH), World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2021. 2022.
29. Novo Nordisk, Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation Alhemo - HAwI. 2025.
30. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). DHR - Deutsches Hämophilieregister. 2025 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>.
31. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophilieregister (dhr). 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
32. Bundesministerium der Justiz. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2017 Teil I Nr. 52, Gesetz zur Fortschreibung der Vorschriften für Blut- und Gewebezubereitungen und zur Änderung anderer Vorschriften. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://dip.bundestag.de/vorgang/gesetz-zur-fortschreibung-der-vorschriften-f%C3%BCr-blut-und-gewebezubereitungen-und/79993>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 642, Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 27.06.2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2364/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Emicizumab_D-348.pdf.
34. Geschäftsstelle Deutsches Hämophilieregister, Anfrage DHR: HA/HB - Substitutionsbedürftige Patienten 2013 bis 2023. Stand: 10. September 2024. 2024.
35. Statistisches Bundesamt (Destatis). Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht. Stand: 26.02.2025. 2025 [Zugriff am: 26.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
36. World Federation of Hemophilia (WFH), World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2023. 2024.

37. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. Stand: 27.02.2025 2025 [Zugriff am: 27.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
38. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 26.02.2025. 2025 [Zugriff am: 26.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
39. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, KF24 BUND, Stand: August 2024. [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf.
41. Roche Pharma AG. Modul 3 Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2362/2018-03-27_Modul3A_Emicizumab.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Vorbemerkung

Entsprechend des Beratungsgespräches mit dem G-BA vom 09. Februar 2023 wurde für Concizumab bei Patienten ab 12 Jahren mit HAWI eine Routineprophylaxe mit Emicizumab als zVT bestimmt [1]. Dementsprechend werden im Folgenden die Jahrestherapiekosten für Concizumab und Emicizumab dargestellt, wobei alle Angaben auf Grundlage des 5. Kapitel § 9 Absatz 7 der VerFO des G-BA aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenkasse gemacht werden [2].

Die Zielpopulation und die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind identisch. Für das zu bewertende Arzneimittel Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen wird für alle Patienten in der Zielpopulation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht (siehe Abschnitt 3.2.5).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen

vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab (Alhemo®)	HAwI-Patienten (ab 12 Jahren)	Prophylaxe, kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emicizumab (Hemlibra®)	HAwI-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe, kontinuierlich, wöchentlich, alternativ auch zweiwöchentlich oder vierwöchentlich	13,0–52,1	1	wöchentlich: 52,1 zweiwöchentlich: 26,1 vierwöchentlich: 13,0
HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren a: Die Altersempfehlungen innerhalb der Population bzw. Patientengruppe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Patientengruppe und zum Behandlungsmodus sind der jeweiligen Fachinformation entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel**Concizumab (Alhemo®)**

Das zu bewertende Arzneimittel Concizumab ist für Patienten ab 12 Jahren als Routineprophylaxe zugelassen. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Concizumab 1 x täglich angewendet werden muss [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie**Emicizumab (Hemlibra®)**

Die zVT Emicizumab kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Emicizumab 1 x wöchentlich, alternativ auch alle zwei oder alle vier Wochen angewendet werden kann [4].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Concizumab (Alhemo®) ^c 0,15 mg/kg KG	HAwI-Patienten (Erwachsene ab 18 Jahren)	365	Kalkulatorisch: 12,9 mg Verabreicht:	4.745mg (15,8 Pens á 300 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
1 x täglich			13,0 mg ^d	
Concizumab (Alhemo [®]) ^c 0,2 mg/kg KG 1 x täglich		365	Kalkulatorisch: 17,2 mg Verabreicht: 17,0 mg ^d	6.205 mg (20,7 Pens á 300 mg)
Concizumab (Alhemo [®]) ^c 0,25 mg/kg KG 1 x täglich		365	Kalkulatorisch: 21,5 mg Verabreicht: 21,0 mg ^d	7.665 mg (25,6 Pens á 300 mg)
Concizumab (Alhemo [®]) ^c 0,15mg/kg KG 1 x täglich	HAwI-Patienten (Jugendliche ab 12–<18 Jahre)	365	Kalkulatorisch: 9,3 mg Verabreicht: 9,0 mg ^d	3.285 mg (21,9 Pens á 150 mg)
Concizumab (Alhemo [®]) ^c 0,2 mg/kg KG 1 x täglich		365	Kalkulatorisch: 12,4 mg Verabreicht: 12,0 mg ^d	4.380 mg (14,6 Pens á 300 mg)
Concizumab (Alhemo [®]) ^c 0,25 mg/kg KG 1 x täglich		365	Kalkulatorisch: 15,5 mg Verabreicht: 15,0 mg ^d	5.475 mg (18,3 Pens á 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Emicizumab (Hemlibra [®]) ^e 1,5 mg/kg KG 1 x wöchentlich	HAwI-Patienten (Erwachsene ab 18 Jahren)	52,1	Kalkulatorisch: 128,7 mg Verabreicht: 135,0 mg ^f	7.033,5 mg (52,1 Durchstechflaschen á 105 mg und 52,1 Durchstechflaschen á 30 mg)
Emicizumab (Hemlibra [®]) ^e 3,0 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen		26,1	Kalkulatorisch: 257,4 mg Verabreicht: 270,0 mg ^f	7.047,0 mg (52,2 Durchstechflaschen á 105 mg und 26,1 Durchstechflaschen á 60 mg)
Emicizumab (Hemlibra [®]) ^e 6,0 mg/kg KG 1 x alle 4 Wochen		13,0	Kalkulatorisch: 514,8 mg Verabreicht: 525,0 mg ^f	6.825,0 mg (65 Durchstechflaschen á 105 mg)
Emicizumab (Hemlibra [®]) ^e 1,5 mg/kg KG	HAwI-Patienten (Jugendliche ab 12–<18 Jahre)	52,1	Kalkulatorisch: 92,7 mg Verabreicht:	5.470,5 mg (52,1 Durchstechflaschen á 105 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
1 x wöchentlich			105,0 mg ^f	
Emicizumab (Hemlibra®) ^e 3,0 mg/kg KG 1 x alle 2 Wochen		26,1	Kalkulatorisch: 185,4 mg Verabreicht: 195,0 mg ^f	5.089,5 mg (26,1 Durchstechflaschen á 105 mg und 26,1 Durchstechflaschen á 60 mg und 26,1 Durchstechflaschen á 30 mg)
Emicizumab (Hemlibra®) ^e 6,0 mg/kg KG 1 x alle 4 Wochen		13,0	Kalkulatorisch: 370,8 mg Verabreicht: 375 mg ^f	4.875,0 mg (13 Durchstechflaschen á 150 mg und 13 Durchstechflaschen á 105 mg und 26 Durchstechflaschen á 60 mg)

HAwI: Hämophilie A mit Inhibitoren

a: Die Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Gabe erfolgt basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewichts der angegebenen Population entsprechend des Mikrozensus 2021: Erwachsene (ab 18 Jahren) 85,8 kg; und des Mikrozensus 2017: Jugendliche (12–<18 Jahre) 61,8kg [5, 6].

b: Für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient wird der verabreichte Verbrauch pro Gabe mit der Anzahl der notwendigen Behandlungstage pro Patient pro Jahr multipliziert. Zusätzlich wird der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient als Anzahl der verbrauchten Pen-Injektoren (Concizumab) bzw. Durchstechflaschen (Emicizumab) nach wirtschaftlichster Stückelung angegeben.

c: Die einmalige Loading-Dose von 1 mg/kg Körpergewicht, die täglichen Initiierungsdosis über vier Wochen von 0,2 mg/kg Körpergewicht sowie die Dosierungen bis zur individuellen Dosiseinstellung entsprechend der Fachinformation wird nicht berücksichtigt [3].

d: Der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe wird mit dem 300 mg Pen berechnet, um die wirtschaftlichste Stückelung zu berücksichtigen. Für Jugendliche 12–<18 Jahre mit einer täglichen Dosis von 0,15 mg/kg KG wird der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe mit dem 150 mg Pen berechnet, da der 300 mg Pen bei dieser Dosierung laut Fachinformation erst ab einem KG von 73 kg und höher angewendet werden kann. Bedingt durch die Dosierungsschritte der Pens von 1 mg weicht der verabreichte Verbrauch vom kalkulatorischen Verbrauch ab. Die Abweichung der kalkulatorischen von der tatsächlich zu applizierenden Dosis (verabreichte Dosis) wird entsprechend in der Fachinformation berücksichtigt, wobei die kalkulatorische Dosis kaufmännisch gerundet wird, um die zu verabreichende Dosis zu erhalten.

e: Eine Initiierungs-Dosis über 4 Wochen von 3 mg/kg KG 1 x wöchentlich entsprechend der Fachinformation wird nicht berücksichtigt [4].

f: Für die Kalkulation des tatsächlichen bzw. verabreichten Verbrauchs ist ein Verwurf zu berücksichtigen, da Emicizumab in Durchstechflaschen mit den Wirkstärken 12, 30, 60, 105 und 150 mg vertrieben wird.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient wird für Concizumab als Anzahl der verbrauchten Pen-Injektoren pro Gabe angegeben. Concizumab wird ab dem Zeitpunkt der Dosiereinreichung als Pen-Injektor in den Packungsgrößen 60 mg/1,5 ml (40 mg/ml) bzw. 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) und später auch in der Packungsgröße 300 mg/3ml (100 mg/ml) vertrieben. Für die vorliegende Berechnung wird aus Gründen der Wirtschaftlichkeit überwiegend der 300 mg Pen berücksichtigt. Für Jugendliche ab 12–<18 Jahre mit einer täglichen Dosis von 0,15 mg/kg KG wird der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe mit dem 150 mg Pen berechnet, da der 300 mg-Pen bei dieser Dosierung laut Fachinformation erst ab einem KG von 73 kg und höher angewendet werden kann.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient wird für Emicizumab als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung pro Gabe angegeben.

Herleitung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Gabe

Sowohl für Concizumab als auch Emicizumab erfolgt die Dosierung nach Körpergewicht. Zur Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Gabe wird das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit HAwI als Berechnungsgrundlage verwendet. Dieses Vorgehen entspricht dem Vorgehen in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der Hä-mophilie A mit und ohne Inhibitoren [7, 8]. Da Concizumab erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen ist, werden für die Berechnung Patienten unter 12 Jahren nicht berücksichtigt.

Durchschnittliches Körpergewicht von gesunden männlichen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Als Grundlage der Berechnung wird das durchschnittliche Körpergewicht (kaufmännisch gerundet) der männlichen Bevölkerung entsprechend des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in den amtlichen Fassungen von 2021 und 2017 genutzt. Angaben zu durchschnittlichen Körpergewichten männlicher Kinder, Jugendlicher und Erwachsener – veröffentlicht im Mikrozensus aus dem Jahr 2021 – beschränken sich auf Aussagen zu den Altersgruppen ab 18 Jahren, sodass keine Aussagen für Jugendliche und Kinder getroffen werden können. Daher wird für die Herleitung des Durchschnittsgewichtes der männlichen Bevölkerung für Jugendliche ab 12 Jahren der Mikrozensus aus dem Jahr 2017 herangezogen. Für männliche Erwachsene (18 Jahre und älter) beträgt das durchschnittliche Körpergewicht laut Mikrozensus 2021 85,8 kg [6]. Für Jugendliche ab 12 Jahren (12 bis unter 18 Jahren) wird im Mikrozensus 2017 kein durchschnittliches Körpergewicht angegeben. Daher wird der Mittelwert der Gewichtsangaben der männlichen Altersgruppen „12 bis unter 13 Jahren“ (47,6 kg) bis einschließlich der Altersgruppe „17 bis unter 18 Jahren“ (73,2 kg) gebildet [5]. Das durchschnittliche Körpergewicht von männlichen Kindern und Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahre beträgt somit 61,8 kg.

Zu bewertendes Arzneimittel

Concizumab (Alhemo®)

Entsprechend der Fachinformation von Concizumab ist für die Erhaltungstherapie eine Dosierung von 0,15–0,25 mg/kg Körpergewicht 1 x täglich vorgesehen.

Daraus resultiert für Erwachsene ab 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 12,9–21,5 mg für die Erhaltungsdosis. Aufgrund der Dosierungsschritte (1,0 mg) des 300 mg Pens ist auf die nächste volle Dosiseinheit auf- bzw. abzurunden, so dass sich ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch von 13–21 mg für Erwachsene ab 18 Jahren ergibt.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg benötigen dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 9,3–15,5 mg für die Erhaltungsdosis. Aufgrund der Dosierungsschritte (1,0 mg) des 300 mg bzw. 150 mg Pens, ergibt sich ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch von 9–15 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Emicizumab (Hemlibra®)

Entsprechend der Fachinformation von Emicizumab ist eine Dosierung von 1,5 mg/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich, 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder 6 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen vorgesehen.

Daher resultiert für **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 128,7–514,8 mg für die Erhaltungsdosis. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Emicizumab, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 135–525 mg.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg benötigen dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 92,7–370,8 mg für die Erhaltungsdosis. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Emicizumab, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 105–375 mg.

Herleitung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient wird anhand der Anzahl der Behandlungstage des Patienten pro Jahr und der Anzahl der Pen-Injektoren (Concizumab) bzw. Durchstechflaschen (Emicizumab) pro Behandlung (siehe Tabelle 3-12) berechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Concizumab (Alhemo®)

Entsprechend der Fachinformation wird Concizumab als kontinuierliche Prophylaxe 1 x täglich appliziert. Daher ergeben sich für ein Kalenderjahr 365 Behandlungstage. Die laut Fachinformation vorgesehene einmalige Loading-Dose von 1 mg/kg Körpergewicht, die täglichen Initiierungsdosis über vier Wochen von 0,2 mg/kg Körpergewicht sowie die Dosierungen bis zur individuellen Dosiseinstellung werden nicht berücksichtigt.

Basierend auf dem durchschnittlichen verabreichten Verbrauch bei Erwachsenen ab 18 Jahren von 13–21 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 4.745,0–7.665,0 mg. Dieser Jahresverbrauch entspricht 15,8–25,6 Pen-Injektoren á 300 mg/3 ml.

Basierend auf dem durchschnittlichen Verbrauch pro Gabe von 9–15 mg für Jugendliche ab 12 Jahren ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 3285,0–5475,0 mg. Dieser Jahresverbrauch entspricht 21,9 Pen-Injektoren á 150 mg/1,5 ml (Erhaltungstherapie von 0,15 mg/kg Körpergewicht) bzw. 14,6–18,3 Pen-Injektoren á 300 mg/3 ml (Erhaltungstherapie von 0,20 bzw. 0,25 mg/kg Körpergewicht).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Emicizumab (Hemlibra®)

Entsprechend der Fachinformation wird Emicizumab als kontinuierliche Prophylaxe 1 x wöchentlich bzw. alle zwei Wochen oder alle vier Wochen appliziert. Daher ergeben sich für ein Kalenderjahr 52,1 bzw. 26,1 oder 13,0 Behandlungstage. Die laut Fachinformation vorgesehene einmalige Initiierungsdosis über vier Wochen von 3 mg/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich wird nicht berücksichtigt, da diese nur zu Behandlungsbeginn notwendig ist.

Emicizumab wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 12 mg/0,4ml (30 mg/ml), 30 mg/1,0 ml (30 mg/ml), 60 mg/0,4 ml (150 mg/ml), 105 mg/0,7 ml (150 mg/ml) und 150 mg/1 ml (150 mg/ml) vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 135–525 mg verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 6.825,0–7.047,0 mg. Dieser Jahresverbrauch entspricht 65 Durchstechflaschen á 105 mg bzw. 52,2 Durchstechflaschen á 105 mg und 26,1 Durchstechflaschen á 60 mg.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 105–375 mg verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 4.875,0–5.470,5 mg. Dieser Jahresverbrauch entspricht 13 Durchstechflaschen á 150 mg und 13 Durchstechflaschen á 105 mg und 26 Durchstechflaschen á 60 mg bzw. 52,1 Durchstechflaschen á 105 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der

gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nicht-medikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung				Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab (Alhemo®)	Wirkstärke [mg]	Packungsgröße [ml]	[PZN]	[€]	[€]
	60	1,5	19168191	7.182,35	6.773,69 [1,77] ^a [406,89] ^b
	150	1,5	19168216	17.869,40	16.850,40 [1,77] ^a [1.017,23] ^b
	300	3	19168222	35.681,15	33.644,91 [1,77] ^a [2.034,47] ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emicizumab (Hemlibra®)	Wirkstärke [mg]	Packungsgröße [ml]	[PZN]	[€]	[€]
	12	0,4	17955364	614,40	579,24 [1,77] ^a [33,39] ^b
	30	1,0	12892736	1.519,00	1.433,75 [1,77] ^a [83,48] ^b
	60	0,4	10183534	2.980,95	2.812,23 [1,77] ^a [166,95] ^b
	105	0,7	12892713	5.173,42	4.879,49 [1,77] ^a [292,16] ^b
	150	1,0	10184029	7.365,89	6.946,74 [1,77] ^a [417,38] ^b
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V					
b: Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Preisangaben nach Lauer-Taxe Stand 01.03.2025 für die zweckmäßige Vergleichstherapie und nach IFA-Meldebestätigung vom 08.04.2025 für Concizumab		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Darreichungsform, Wirkstärke und Packungsgröße sowie die Apothekenabgabepreise (Taxe-VK) und Pflichtrabatte (vorgeschriebene Rabatte) Emicizumab als zVT wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.03.2025 entnommen. Da Concizumab als zu bewertendes Arzneimittel noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist, wurden die Kosten auf Basis der IFA-Meldebestätigung vom 08.04.2025 angegeben.

Zur Berechnung der für die gesetzliche Krankenversicherung anfallenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis der gesetzlich vorgeschriebene Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie der gesetzlich vorgeschriebene Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a SGB V Abs. 1 in Höhe von 7 % abgezogen.

Entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA müssen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesetzlich festgelegte Zuzahlungen von Patienten bei der Ermittlung der Kosten, die für die GKV relevant sind, nicht berücksichtigt werden [9].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus,

kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zu- sätzlich notwen- digen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich not- wendigen GKV-Leistun- gen pro Pati- ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Concizumab (Alhemo®) ^a	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Einmalnadeln	1 pro Tag	365
	Jugendliche (12–<18 Jahre)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Emicizumab (Hemlibra®)	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	patientenindividuell		
	Jugendliche (12–<18 Jahre)			
a: Laut Fachinformation soll 4 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Messung der Concizumab-Plasmakonzentration vor Verabreichung der nächsten geplanten Dosis erfolgen. Die Messung muss mit einem validierten In-vitro-Diagnostikum durchgeführt werden. Da die Kosten vom pharmazeutischen Unternehmer getragen werden, bleiben Kosten des Tests unberücksichtigt.				
Quelle: [3]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Concizumab (Alhemo®)

Entsprechend der Fachinformation von Concizumab ist der Pen für die Anwendung mit Novo-Fine® Injektionsnadeln mit einer Länge von 4 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G vorgesehen. Entsprechend fallen bei der Anwendung von Concizumab die Kosten für Einmalnadeln als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an [3].

Emicizumab (Hemlibra®)

Die Fachinformation von Emicizumab gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [4].

Bei Patienten mit Hämophilie A, die Hemmkörper entwickelt haben, stellt die Beseitigung dieser ein klares Therapieziel dar. Dies gelingt aktuell am erfolgreichsten mit einer ITI. Ziel der

ITI ist es, dass der Körper wieder eine eigene Toleranz gegen den Gerinnungsfaktor entwickelt [10]. Wird innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Initiierung eines ITI-Regimes keine Immuntoleranz erreicht, so wird dies gemäß der Leitlinie der WFH nach internationalem Konsens als Therapieversagen gewertet [10]. Zur Blutungsprophylaxe kann während der ITI u. a. Emicizumab verabreicht werden [10, 11]. Concizumab wird aktuell nicht in Kombination mit einer ITI empfohlen [3]. Die Kosten für eine zusätzliche ITI in Kombination mit Emicizumab sind in Tabelle 3-15 dargestellt. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten entsprechend des Bonn-Protokoll zweimal täglich mit einem Faktorpräparat behandelt werden, wobei die Versorgung der Patienten ambulant durch einen Facharzt erfolgt. Im Anschluss an die Behandlung sollte zusätzlich eine 30-minütige Überwachung des Patienten erfolgen, um das mögliche Auftreten allergischer Reaktionen nach einer Behandlung mit Faktorpräparaten zu beobachten [12].

Gemäß der Tragenden Gründe des G-BA werden ausschließlich direkt mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern beispielsweise bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT entsprechend der Fachinformation bei spezifischen Ereignissen regelhaft Unterschiede bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet [13].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

EBM-Nummer	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in €
Zu bewertendes Arzneimittel		
	Einmalnadeln ^a	0,25
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
	Immuntoleranztherapie ^b	
32216	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor VIII	22,36
	Hämato-/Onkologische Gebührenordnungspositionen - Grundpauschale	
13491	für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	38,92
13492	für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	40,9
1500	Beobachtung eines Patienten in unmittelbarem Anschluss an eine Leistung	12,52

a: Laut Fachinformation sind für Concizumab NovoFine Nadeln 32 G 4 mm (PZN: 18185856) oder NovoFine Plus (PZN: 11564527) Einmalnadeln mit einer Größe von 32 G und 4 mm Länge zu verwenden

b: Mehrkosten fallen patientenindividuell, aber in der Regel 4x im Jahr an. Zusätzlich zur Faktorbestimmung wird laut Bonn-Protokoll eine 2x tägliche Gabe von Faktorpräparaten gegeben, dies erfolgt unter ärztlicher Aufsicht.

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: [3]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für Einmalnadeln (1 Packung mit 100 Einmalnadeln für 24,99 €) entstammen der Lauer-Taxe. Entsprechend der Fachinformation zu Concizumab sind NovoFine Nadeln 32 G 4 mm zu verwenden. Die hierzu berechneten Werte sind hier und nachfolgend mit 2 Dezimalstellen angegeben. Die weitere Berechnung (z. B. Multiplikation mit der Anzahl Patienten in der Zielpopulation für Tabelle 3-16) erfolgt mit nicht gerundeten Werten.

Die Angaben der in Tabelle 3-15 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 1.Quartal 2025) entnommen [14].

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Concizumab (Alhemo®) ^a	Erwachsene (ab 18 Jahren)	Einmalnadeln	91,25
	Jugendliche (12–<18 Jahre)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Emicizumab (Hemlibra®)	Erwachsene (ab 18 Jahren)	ITI	37.640,64 ^b
	Jugendliche (12–<18 Jahre)		
a: Laut Fachinformation soll 4 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Messung der Concizumab-Plasmakonzentration vor Verabreichung der nächsten geplanten Dosis erfolgen. Die Messung muss mit einem validierten			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>In-vitro-Diagnostikum</i> durchgeführt werden. Da die Kosten vom pharmazeutischen Unternehmer getragen werden, bleiben Kosten des Tests unberücksichtigt. b: Es erfolgt keine altersgewichtete Verteilung aufgrund Nichtverfügbarkeit geeigneter Daten und daher wird der niedrigere Wert bei der EBM 13491 herangezogen. ITI: Immuntoleranztherapie Quelle: [3]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Durchschnittliche Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Durchschnittliche Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Durchschnittliche Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Durchschnittliche Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab (Alhemo®) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	532.150,39	91,25	532.241,64	40.982.606,26
	HAwI-Patienten (12–<18 Jahre)	369.023,69	91,25	369.114,94	8.120.528,77
Concizumab (Alhemo®) 0,2 mg/kg KG 1 x täglich	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	695.888,97	91,25	695.980,22	53.590.477,03
	HAwI-Patienten (12–<18 Jahre)	491.215,74	91,25	491.306,99	10.808.753,88
Concizumab (Alhemo®) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	859.627,55	91,25	859.718,80	66.198.347,81
	HAwI-Patienten (12–<18 Jahre)	614.019,68	91,25	614.110,93	13.510.440,47

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Durchschnittliche Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Durchschnittliche Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Durchschnittliche Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emicizumab Hemlibra®) 1 x wöchentlich	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	314.578,24	37.640,64	352.218,88	27.120.853,53
	HAwI-Patienten (12–<18 Jahre)	251.393,96	37.640,64	289.034,60	6.358.761,24
Emicizumab (Hemlibra®) Alle 2 Wochen	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	322.366,32	37.640,64	360.006,96	27.720.535,92
	HAwI-Patienten (12–<18 Jahre)	226.664,41	37.640,64	264.305,05	5.814.711,01
Emicizumab (Hemlibra®) Alle 4 Wochen	HAwI-Patienten (ab 18 Jahren)	312.151,97	37.640,64	349.792,61	26.934.030,97
	HAwI-Patienten (12–<18 Jahre)	224.704,35	37.640,64	262.344,99	5.771.589,78
a: Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wird der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend den Darstellungen in Abschnitt 3.2.4 herangezogen, wobei zwischen Erwachsenen (77 Erwachsene) und Jugendlichen (22 Jugendliche) unterschieden wird. Für jede mögliche Dosierung von Concizumab und Emicizumab wird zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten die maximale Anzahl an Erwachsenen oder Jugendlichen angenommen.					

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als PDF-Datei beigefügt [15].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend der aktuellen Empfehlungen der deutschen Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten sollen Patienten mit einer HAwI vorrangig eine Blutungsprophylaxe mit Emicizumab erhalten [11]. Seit der Einführung von Emicizumab 2018

hat sich der bispezifische Antikörper als Behandlungsstandard etabliert und ist dementsprechend auch vom G-BA als zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannt worden [1, 11].

Da die Inzidenz im Indikationsgebiet gering ist (Abschnitt 3.2.3), wird sich der Versorgungsanteil für Concizumab vorwiegend aus Therapiewechslern ergeben, die unzureichend auf eine Therapie mit Emicizumab ansprechen, eine Unverträglichkeit dagegen aufweisen oder sich als non-adhärenz zeigen. Insbesondere die vereinfachte Handhabung von Concizumab als vorgefüllte Pen-Injektor kann die Therapieentscheidung von Patienten entscheidend beeinflussen.

Kontraindikationen für Concizumab sind, wie auch bei Emicizumab, vor allem auf mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff und sonstige Bestandteile der applikationsfertigen Zubereitung zurückzuführen [3]. Therapieabbrüche konnten im Rahmen der pivotalen Studie Explorer7 nicht beobachtet werden (siehe Modul 4). Der Einfluss von Kontraindikationen und möglichen Therapieabbrüchen auf den Versorgungsanteil ist daher als vernachlässigbar anzusehen.

Concizumab wird insbesondere im ambulanten Versorgungsbereich angewendet, weshalb eine Unterteilung bei der Beschreibung der Versorgungsanteile nicht als notwendig betrachtet wird.

Insgesamt ist die Abschätzung des Versorgungsanteils von Concizumab mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Es ist denkbar, dass Concizumab im derzeit bestehenden Versorgungskontext gegenüber dem Therapiestandard Emicizumab eine untergeordnete Rolle einnehmen wird. Eine belastbare Schätzung des zukünftigen Versorgungsanteils von Concizumab ist derzeit nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine zuverlässige Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen kann aufgrund bestehender Unsicherheiten nicht getroffen werden. Dementsprechend kann auch keine belastbare Aussage zu möglichen Änderungen auf die beschriebenen Jahrestherapiekosten gemacht werden. Die Angaben der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 in Tabelle 3-17 für die gesamte GKV-Population stellt insgesamt eine Überschätzung der verursachten Kosten dar. Prinzipiell ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer HAwI weiterhin auch mit dem derzeitigen Behandlungsstandard Emicizumab behandelt werden. Darüber, inwieweit sich die Versorgungsanteile zugunsten von Concizumab verschieben werden, kann zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine zuverlässige Aussage getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise

Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Bestimmung der Behandlungstage, zum Behandlungsmodus, zur benötigten Dosis, zum entsprechenden Verbrauch der Präparate sowie zu zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Die Kosten für Emicizumab basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 01.03.2025. Die Angaben zu Concizumab als zu bewertendes Arzneimittel wurden der IFA-Meldebestätigung vom 08.04.2025 entnommen. Die Berechnung der Kosten von Concizumab (Alhemo®) und der zVT folgt dem aktuellen Vorgehen des G-BA in der Indikation Hämophilie A mit Inhibitoren.

Die Anzahl der Patienten in der GKV zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der GKV entspricht den Herleitungen aus Abschnitt 3.3.5.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-308 Concizumab als Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A. 2023.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. September 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1 in Kraft getreten am 3. Januar 2025. [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf.
3. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo®, Stand: 12/2024. 2024.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra®, Stand: 02/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021961/hemlibra-r>.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017 [Zugriff am: 13.03.2024]; Verfügbar unter: www.gbe-bund.de.
6. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten – Körpermaße nach Altersgruppen: Männer – Endergebnisse des Mikrozensus 2021. Stand: 27. März 2023. 2023 [Zugriff am: 10.03.2024]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>.
7. Roche Pharma AG. Modul 3 Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2362/2018-03-27_Modul3A_Emicizumab.pdf.
8. Roche Pharma AG. Modul 3 A - Emicizumab als Routineprophylaxe bei schwerer Hämophilie A. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2991/2019-03-15_Modul3A_Emicizumab.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Methodenpapier - Version 7.0. 2023.
10. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.

11. Bundesaerztekammer. Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020,. 2020 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
12. Brackmann, H.H., J. Oldenburg, and R. Schwaab, Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' 'bonn protocol'. Vox Sang, 1996. 70 Suppl 1: p. 30-5.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab 2018 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Quartal 2025) 2025 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf.
15. Novo Nordisk, Berechnung der Jahrestherapiekosten - HAwi. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alhemo® (Concizumab)

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Alhemo® entnommen [1]:

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

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

Dosierung

Die Behandlung soll im blutungsfreien Zustand begonnen werden.

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

Das empfohlene Dosierungsschema ist

- Tag 1: eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg einmal.
- Tag 2 und bis zur individuellen Erhaltungsdosis (siehe unten): einmal tägliche Dosis von 0,20 mg/kg.
- 4 Wochen nach Behandlungsbeginn: Messung der Concizumab-Plasmakonzentration vor Verabreichung der nächsten geplanten Dosis. Die Messung muss mit einem validierten *In-vitro*-Diagnostikum durchgeführt werden.
- Wenn das Ergebnis der Concizumab-Plasmakonzentration verfügbar ist: Die individuelle Erhaltungsdosis wird einmalig basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration festgelegt, wie in Tabelle 1 der Fachinformation bzw. in Tabelle 3-18 des Dossiers angegeben.

Tabelle 3-18: 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.

Berechnung der Dosis

Die Dosis (in mg) wird wie folgt berechnet:

Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (1; 0,15; 0,20 oder 0,25 mg/kg) = Gesamtmenge (mg) des zu verabreichenden Concizumab.

Die Dosis wird eingestellt in Schritten von

- 0,1 mg beim Fertigpen mit 15 mg/1,5 ml (blau),
- 0,4 mg beim Fertigpen mit 60 mg/1,5 ml (braun) und
- 1,0 mg bei den Fertigpens mit 150 mg/1,5 ml und 300 mg/3 ml (goldfarben).

Die berechnete Dosis wird auf die nächste injizierbare Dosis auf dem Pen gerundet. Der Arzt oder die Pflegefachperson sollte den Patienten bei der Rundung und Identifizierung der angemessenen Injektionsdosis auf dem Pen unterstützen. Idealerweise sollte den Patienten ein Pen verschrieben werden, der die erforderliche tägliche Erhaltungsdosis in einer Injektion abgeben kann. Die nächste injizierbare Dosis kann durch Drehen des Dosiseinstellrings auf dem Pen identifiziert oder wie folgt berechnet werden:

Die Gesamtdosis in mg durch die Dosis pro Schritt dividieren.

Auf die nächste ganze Zahl runden.

Mit der Dosis pro Schritt multiplizieren.

Beispiele:

Das Körpergewicht eines Patienten beträgt 42 kg, er verwendet eine Erhaltungsdosis von 0,15 mg/kg.

An Tag 1 wird eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg verwendet:

- $42 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 42 \text{ mg Concizumab.}$

An Tag 2 und bis die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt ist, wird eine Dosis von 0,20 mg/kg verwendet:

- $42 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 8,4 \text{ mg Concizumab.}$

Erhaltungsdosis:

- $42 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} = 6,3 \text{ mg Concizumab.}$

Ein Patient soll 6,3 mg Concizumab mit einem 60 mg/1,5 ml Fertigpen erhalten, um die längste Pen-Dauer (Tage) für das Körpergewicht dieses Patienten zu erreichen.

Zur Ermittlung der nächstgelegenen injizierbaren Dosis:

- $6,3 \text{ mg dividiert durch } 0,4 \text{ mg/Schritt} = 15,75 \text{ Schritte}$
- 15,75 Schritte werden auf 16 Schritte aufgerundet
- 16 multipliziert mit 0,4 mg/Schritt = 6,4 mg.

6,4 mg ist eine Dosis, die auf dem 60 mg/1,5 ml Fertigpen eingestellt werden kann, und ist die injizierbare Dosis, die 6,3 mg am nächsten kommt.

Das Körpergewicht eines Patienten beträgt 67 kg, er verwendet eine Erhaltungsdosis von 0,20 mg/kg.

An Tag 1 wird eine Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg verwendet:

- $67 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 67 \text{ mg Concizumab.}$

An Tag 2 und bis die individuelle Erhaltungsdosis festgelegt ist, wird eine Dosis von 0,20 mg/kg verwendet:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg Concizumab}$

Erhaltungsdosis:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg Concizumab.}$

Der Patient soll 13,4 mg Concizumab mit einem 300 mg/3 ml Fertigpen erhalten, um die längste Pen-Dauer (Tage) für das Körpergewicht dieses Patienten zu erreichen.

Zur Ermittlung der nächstgelegenen injizierbaren Dosis:

- 13,4 mg dividiert durch 1,0 mg/Schritt = 13,4 Schritte
- 13,4 Schritte werden auf 13 Schritte abgerundet
- 13 multipliziert mit 1,0 mg/Schritt = 13,0 mg.

13,0 mg ist eine Dosis, die auf dem 300 mg/3 ml Fertigpen eingestellt werden kann, und ist die injizierbare Dosis, die 13,4 mg am nächsten kommt.

Wahl der Produktstärke und des Produktvolumens

Aufgrund der technischen Merkmale können die Alhemo® Fertigpens für die folgenden Körpergewichtsbereiche eingesetzt werden:

Für Patienten mit einer täglichen Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht

Produktstärke	Körpergewicht	Dosisschritt	Maximale Dosis pro Injektion
15 mg/1,5 ml	5–53 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	19–213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	47 kg und höher	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	73 kg und höher	1,0 mg	80 mg

Für Patienten mit einer täglichen Dosis von 0,20 mg/kg Körpergewicht

Produktstärke	Körpergewicht	Dosisschritt	Maximale Dosis pro Injektion
15 mg/1,5 ml	4–40 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	14–160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	35 kg und höher	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	55 kg und höher	1,0 mg	80 mg

Für Patienten mit einer täglichen Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht

Produktstärke	Körpergewicht	Dosisschritt	Maximale Dosis pro Injektion
15 mg/1,5 ml	3–32 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg/1,5 ml	11–128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	28 kg und höher	1,0 mg	80 mg
300 mg/3 ml	44 kg und höher	1,0 mg	80 mg

Falls aufgrund der Körpergewichtsbereiche mehr als ein Alhemo® Pen benötigt wird, sollte der Pen mit der höchsten Stärke des Produkts gewählt werden. Der Pen mit der höheren Stärke enthält mehr Dosen, die verabreicht werden können, wodurch der Pen mehrere Tage verwendet werden kann.

Dauer der Behandlung

Alhemo® ist für die Langzeitprophylaxe bestimmt.

Versäumte Dosis

Concizumab kann zu jeder Tageszeit verabreicht werden.

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

Versäumte Dosen nach Festlegung der Erhaltungsdosis

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

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

Im Zweifelsfall sollte sich der Patient an seinen Arzt wenden.

Umgang mit Durchbruchblutungen

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

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

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

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

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

Vorgehensweise im perioperativen Kontext

Bei kleineren Operationen ist keine Dosisanpassung von Alhemo® erforderlich.

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

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

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

Immuntoleranz-Induktion (ITI)

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Alhemo® ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

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

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

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

Concizumab wird als subkutane Injektion in den Bauch oder Oberschenkel verabreicht, wobei die Injektionsstelle jeden Tag gewechselt wird. Subkutane Injektionen sollten nicht an Stellen

verabreicht werden, an denen die Haut schmerzempfindlich, gerötet oder hart ist oder an denen sich blaue Flecken, Muttermale oder Narben befinden.

Für jede Injektion sollte immer eine neue Nadel verwendet werden.

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

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Immunogenität

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

Thromboembolische Ereignisse

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

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

In Fällen, bei denen der Gewebefaktor überexprimiert wird (z. B. fortgeschrittene atherosklerotische Erkrankung, Quetschverletzung, Krebs oder Sepsis), 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 3-19.

Tabelle 3-19: 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex IIb des EPAR „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird auf Abschnitt 4.2 im Annex I des EPAR verwiesen [2]. Dort ist Folgendes angegeben:

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR enthält keinen Annex IV.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans zu Concizumab beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung („risk minimization measures“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen sind in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Thromboembolische Ereignisse	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass in den klinischen Studien mit Concizumab Fälle von nicht tödlichen arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen berichtet wurden. Diese Fälle traten bei Patienten auf, die mehrere Risikofaktoren aufwiesen, darunter hohe oder häufige Dosen einer Behandlung gegen Durchbruchblutungen. Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält auch einen Hinweis darauf, dass Vorsicht geboten ist, wenn bei einem Patienten ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht. Der Abschnitt 2 des Beipackzettels enthält eine Warnung, dass Blutgerinnsel (thromboembolische Ereignisse) auftreten können und dass der Patient bei Anzeichen von Blutgerinnseln die Behandlung mit Concizumab abbrechen sollte, und der Abschnitt enthält Informationen zu Symptomen thromboembolischer Ereignisse. In der Fachinformation, Abschnitt 4.4, wird empfohlen, dass die Patienten über das Auftreten von Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse informiert und überwacht werden sollten. Bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse sollte Concizumab abgesetzt werden und weitere Untersuchungen und eine angemessene medizinische Behandlung sollten eingeleitet werden. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Annex 6):</u> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten/Betreuer • Patientenpass	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Register-basierte Kohortenstudie (NN7415-7533)
Wichtige potenzielle Risiken		
-	-	-
Fehlende Informationen		
-	-	-
Quelle: [3, 4]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gibt es keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf der Fachinformation zu Concizumab, den Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und dem EU-Risk-Management-Plan sowie dem EPAR zu Concizumab [1-4].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo[®], Stand: 12/2024. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA), Alhemo[®]: EPAR - Product Information. 2025.
3. Novo Nordisk, European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Concizumab. 2024.
4. European Medicines Agency (EMA), Alhemo[®]: EPAR. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Messung der Concizumab-Plasmakonzentration	„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.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
2	Weitere Messungen der Concizumab-Plasmakonzentration	„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 Blu-	nein

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		tungshäufigkeit 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.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	
3	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.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	nein
4	Überempfindlichkeitsreaktionen	„Unter Concizumab traten innerhalb der ersten Behandlungswochen allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf, einschließlich Krankenhausaufenthalten und endgültigem Abbruch der Therapie. Die Patienten sollten über die Anzeichen akuter Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte der Patient angewiesen werden, die Anwendung von Alhemo® abzubrechen und den Arzt zu kontaktieren, der eine angemessene Behandlung sicherstellen sollte.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
5	Immunogenität	„Die Entwicklung von neutralisierenden Anti-Concizumab-Antikörpern, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, hat nicht zu einem Wirksamkeitsverlust geführt (siehe Abschnitt 5.1). 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	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Ab- schnitt)	Einstufung aus Sicht des pharma- zeutischen Unter- nehmers, ob es sich um eine zwingend erfor- derliche Leistung handelt (ja/nein)
		Anti-Concizumab-Antikörper besteht.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	
6	Überwachung auf thromboem- bolische Ereignisse	„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 (<i>disseminated intravascular coagulation</i>, DIC) bestehen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Concizumab gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
7	Abwägung des Nutzens und der thromboembolischen Risiken von Verhütungsmitteln	„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.“ (Seite 3, Abschnitt 4.6)	ja
Quelle: [1]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-21 wurden der Fachinformation von Concizumab entnommen und haben den Stand Dezember 2024.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Laut Fachinformation soll 4 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Messung der Concizumab-Plasmakonzentration vor Verabreichung der nächsten geplanten Dosis erfolgen. Die Messung muss mit einem validierten *In-vitro*-Diagnostikum durchgeführt werden [1]. Die Kosten der Messung werden vom pharmazeutischen Unternehmer getragen, sodass der GKV keine zusätzlichen Kosten entstehen.

Alle weiteren erforderlichen Leistungen laut Fachinformation werden bereits durch den aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-21 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis der Online-Version des EBM mit dem Stand vom 1. Quartal 2025 geprüft [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo[®], Stand: 12/2024. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Quartal 2025) 2025 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der

letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	<i>Explorer1</i> (NN7415-3813)	Clinicaltrials.gov NCT01228669 [1] WHO ICTRP NCT01228669 [2]	abgeschlossen		ja	[3]	52	4
2	NN7415-3981	Clinicaltrials.gov NCT01555749 [4] WHO ICTRP NCT01555749 [5]	abgeschlossen		ja	[3]	8	0
3	<i>Explorer2</i> (NN7415-3986)	Clinicaltrials.gov NCT01631942 [6] WHO ICTRP NCT01631942 [7]	vorzeitig beendet		ja	[3]	4	0
4	<i>Explorer3</i> (NN7415-4159)	Clinicaltrials.gov NCT02490787 [8] WHO ICTRP NCT02490787 [9]	abgeschlossen		ja	[3]	24	4
5	<i>Explorer5</i> (NN7415-4255)	Clinicaltrials.gov NCT03196297 [10] EU-CTR 2016-000614-29 [11] WHO ICTRP NCT03196297 [12]	abgeschlossen		ja	[3]	36	6

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
		EUCTR2016-000614-29-SE [13]						
6	<i>Explorer4</i> (NN7415-4310)	Clinicaltrials.gov NCT03196284 [14] EU-CTR 2016-000510-30 [15] WHO-ICTRP NCT03196284 [16] EUCTR2016-000510-30-DK [17]	abgeschlossen		ja	[3]	26	0
7	<i>Explorer7</i> (NN7415-4311)	Clinicaltrials.gov NCT04083781 [18] EU-CTR 2018-004889-34 [19] WHO ICTRP EUCTR2018-004889-34-DK [20] NCT04083781 [21] jRCT2080224957 [22] CTIS2023-506832-33-00 [23]	laufend	26. März 2021	ja	[3]	133	0
8	<i>Explorer8</i> (NN7415-4307)	Clinicaltrials.gov NCT04082429 [24] EU-CTR 2018-004891-36 [25] CTIS 2023-506831-13-00 [26] WHO ICTRP EUCTR2018-004891-36-DK [27]	laufend	02. November 2021	ja	[3]	156	7

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
		CTIS2023-506831-13-00 [28]						
Gesamt							439	21
In Prozent (%)								4,78
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; LPI: Last Patient Included; LPFV: Last Patient First Visit; WHO: World Health Organization								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. clinicaltrials.gov. Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B. 2010 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228669>.
2. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B. 2010 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01228669>.
3. Novo Nordisk, SAS-Auszug: Participants in all Concizumab trials - per country and per site. 2025.
4. clinicaltrials.gov. Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects. 2012 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555749>.
5. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects. 2012 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01555749>.
6. clinicaltrials.gov. A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects. 2012 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631942>.
7. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects. 2012 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631942>.
8. clinicaltrials.gov. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. 2015 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787>.

9. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. 2015 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02490787>.
10. clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297>.
11. Euctr. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29.
12. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196297>.
13. WHO-ICTRP (Euctr). A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29.
14. clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284>.
15. Euctr. A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30.
16. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196284>.

17. WHO-ICTRP (Eucr). A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30.
18. clinicaltrials.gov. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083781>.
19. Eucr. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.
20. WHO-ICTRP (Eucr). Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34.
21. WHO-ICTRP (clinicaltrials.gov). Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia With Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04083781>.
22. WHO-ICTRP (JRCT). Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224957>.
23. WHO-ICTRP (CTIS). Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia with inhibitors. 2023 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506832-33-00>.
24. clinicaltrials.gov. Research Study to Look at How Well the Drug Concizumab Works in Your Body if You Have Haemophilia Without Inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082429>.
25. Eucr. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36.

26. CTIS. Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors. 2023 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506831-13-00>.
27. WHO-ICTRP (Euctr). Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2019 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36.
28. WHO-ICTRP (CTIS). Research study to look at how well the drug Concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2023 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506831-13-00>.