

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Hemmung eines stabilen Wundverschlusses durch den Gewebefaktor-Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI).....	10
Abbildung 2: Hemmung des Gewebefaktor- Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) durch Concizumab und damit Förderung eines stabilen Wundverschlusses.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
a	Aktivierter Gerinnungsfaktor (z. B. Faktor IIa)
aPCC	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BE	Bethesda-Einheit
HAwI	Hämophilie A mit Inhibitoren (Haemophilia A with Inhibitors)
HBwI	Hämophilie B mit Inhibitoren (Haemophilia B with Inhibitors)
ITI	Immuntoleranzinduktion
ml	Milliliter
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIIa	Rekombinanter aktivierter Gerinnungsfaktor VII
TF	Gewebefaktor (Tissue Factor)
TFPI	Gewebefaktor-Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Concizumab
Handelsname:	Alhemo®
ATC-Code:	B02BX10

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19168191	EU/1/24/1881/003	60 mg/ 1,5 ml	1 Stück
19168216	EU/1/24/1881/005	150 mg/1,5 ml	1 Stück
19168222	EU/1/24/1881/007	300 mg/3,0 ml	1 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen sowohl bei Patienten ab 12 Jahren mit einer Hämophilie A mit Inhibitoren (Haemophilia A with Inhibitors, HAwI) als auch bei Patienten ab 12 Jahren mit einer Hämophilie B mit Inhibitoren (Haemophilia B with Inhibitors, HBwI) zugelassen ist. Concizumab ist somit der erste Wirkstoff, der zur Routineprophylaxe bei Patienten mit HBwI zugelassen ist. Bisher gab es für diese Patienten keine Möglichkeit der Routineprophylaxe. Die Anwendung erfolgt einmal täglich subkutan mittels Pen-Injektor [1].

Die Hämostase

Die Summe aller physiologischen Prozesse, die zum Stillstand einer Blutung führen, wird unter dem Begriff der Hämostase zusammengefasst. Generell kann die Hämostase in zwei Teilvorgänge untergliedert werden, die gleichzeitig ablaufen und mechanistisch miteinander verbunden sind: die primäre Hämostase und die sekundäre Hämostase [2]. Die primäre Hämostase beschreibt die durch eine Endothelverletzung ausgelöste Bildung eines Thrombozyten-Netzwerkes, welches den Gefäßdefekt zunächst relativ lose verschließt. Das Thrombozyten-Netzwerk wird im Rahmen der sekundären Hämostase durch einen quervernetzten Fibrinthrombus fest verschlossen [2, 3]. Die Fibrinfäden (auch: Fibrinpolymere) entstehen als Resultat einer stufenartigen Aktivierung von verschiedenen Gerinnungsfaktoren, bei denen es sich um Plasmaproteine handelt [2, 3]. Die einzelnen Gerinnungsfaktoren werden mittels römischer Zahlen benannt, der angehängte Kleinbuchstabe „a“ wird zur Kennzeichnung eines aktivierten Faktors genutzt [4].

Um den komplexen Vorgang der sekundären Hämostase zu beschreiben, hat sich ein zellbasiertes Modell etabliert [5]. Dabei werden drei sich überlappende Phasen der Blutgerinnung beschrieben: Initiation, Amplifikation und Propagation.

Phase I: Initiation der Blutgerinnung

Während der Initiation treten durch eine Endothelverletzung extravaskuläre Zellen in den Blutstrom, die den sogenannten Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) auf ihrer Oberfläche tragen. Der TF aktiviert zunächst Proconvertin (Faktor VII) und bildet gemeinsam mit dem aktivierten Faktor den Faktor-VIIa-/TF-Komplex, der zur Aktivierung der Thrombokinase (Faktor X)

führt. Die aktivierte Thrombokinase (Faktor Xa) führt dann gemeinsam mit Akzelerin (Faktor Va) als Prothrombinase-Komplex zu einer Aktivierung von Prothrombin (Faktor II), so dass eine geringe Menge Thrombin (Faktor IIa) entsteht. Diese geringen Mengen reichen jedoch aus, um in der folgenden Phase der Amplifikation eine deutlich verstärkte Thrombin-Bildung auszulösen, indem Thrombin (Faktor IIa) weitere Mengen Proakzelerin (Faktor V) sowie die Faktoren Antihämophiles Globulin A (Faktor VIII) und den Rosenthal-Faktor (Faktor XI) aktiviert. [2-5]

Phase II: Amplifikation

Der aktivierte Rosenthal-Faktor (Faktor XIa) aktiviert den Faktor Antihämophiles Globulin B (Faktor IX), der gemeinsam mit dem aktivierten Antihämophilen Globulin A (Faktor VIIIa) als sogenannter Tenase-Komplex zu einer verstärkten Aktivierung der Thrombokinase (Faktor X) führt. Die aktivierte Thrombokinase (Faktor Xa) bildet daraufhin gemeinsam mit Akzelerin (Faktor Va), wie in der Phase der Initiation, den Prothrombinase-Komplex. Im Vergleich zur Initiation wird der Prothrombinase-Komplex jedoch in einem größeren Ausmaß gebildet, so dass größere Mengen von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) aktiviert werden. [2-5]

In der Amplifikationsphase werden durch die noch geringen Mengen Thrombin zusätzlich Thrombozyten, Faktor XI, Faktor V und Faktor VIII aktiviert. Der von-Willebrand-Faktor löst sich von Faktor VIIIa. [2-5]

Phase III: Propagation

Nach der Umwandlung großer Mengen von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) kommt es im Schritt der Propagation zu einer effizienten Fibrinbildung, indem Thrombin (Faktor IIa) das Fibrinogen (Faktor I) in Fibrinmonomere (Faktor Ia) spaltet, die sich dann wiederum zu Fibrinpolymeren zusammenlagern können. Die Fibrinpolymere werden durch den aktivierten fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor XIIIa) für einen besonders stabilen Halt quervernetzt. Die Aktivierung dieses Faktors erfolgt ebenfalls durch das Thrombin (Faktor IIa). [2-5]

Der "Thrombin-Burst" beschreibt die rasche und massive Bildung von Thrombin in der Propagationsphase, wenn durch den Tenase-Komplex und den Prothrombinase-Komplex eine ausreichende Menge an Thrombin gebildet wird, um genügend Fibrin für die Quervernetzung zu produzieren. Dies führt zu einer effizienten Stabilisierung des Blutgerinnsels. [2-5]

Pathophysiologie der HAwI und HBwI

Hämophilie A und Hämophilie B gehören zu den seltenen, angeborenen Blutgerinnungsstörungen. Patienten mit einer Hämophilie A leiden an einem Mangel an Faktor VIII, Patienten mit einer Hämophilie B dagegen an einem Mangel an Faktor IX [6, 7]. Die noch vorhandene Restaktivität der Gerinnungsfaktoren bestimmt den Schweregrad der Hämophilie. Basierend auf laborchemischen Messungen des Gerinnungsfaktorspiegels wird eine Hämophilie entsprechend in die Schweregrade „schwer“ (Faktorspiegel <1%), „mittelschwer“ (Faktorspiegel 1–5%) und „mild“ (Faktorspiegel >5%) eingeteilt [7, 8].

Hämophilie A und Hämophilie B werden X-chromosomal rezessiv vererbt. Aufgrund ihrer rezessiven Vererbung manifestiert sich die Hämophilie somit zumeist bei Männern (Karyotyp 46:XY), während Frauen (Karyotyp 46:XX) in der Regel symptomlose Trägerinnen (Konduktorinnen) sind [6, 9].

Bei Hämophilie-Patienten kommt es aufgrund des Faktormangels trotz einer normalen Initiation der Blutgerinnung zu einer unzureichenden Bildung des intrinsischen Tenase-Komplexes (Komplex aus Faktor IXa und Faktor VIIIa) im Rahmen der Propagation. 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 [9, 10].

Um den Faktormangel und damit die unzureichende Blutgerinnung zu beheben, werden zur Behandlung der Hämophilie seit Jahren standardmäßig Faktorpräparate intravenös infundiert [11, 12]. Dabei wird der mangelnde Blutgerinnungsfaktor (Faktor VIII bei Hämophilie A, Faktor IX bei Hämophilie B) durch das entsprechende Faktorpräparat – aus humanem Plasma gewonnen oder rekombinant hergestellt – substituiert. Die Ziele der Hämophilie-Therapie umfassen insbesondere die Vorbeugung und Behandlung von Blutungen und deren (mitunter lebensbedrohlichen) Folgen sowie den Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Gelenkfunktion bei Gelenkeinblutungen (siehe Abschnitt 3.2.1/3.2.2 im Modul 3).

Eine der häufigsten Komplikationen bei der Anwendung von Faktorpräparaten ist die Bildung von Inhibitoren, auch als Hemmkörper bezeichnet. Inhibitoren sind Antikörper, die gegen die infundierten Faktorpräparate gerichtet sind und damit deren Wirkung verringern oder aufheben [8, 12, 13]. Dies geschieht häufiger bei der Hämophilie A [8] als bei der Hämophilie B. In Studien mit zuvor unbehandelten Patienten entwickelten 10–50 % der Hämophilie-A-Patienten Inhibitoren, während die Inzidenz von Inhibitoren bei der Hämophilie B etwa 5–14 % beträgt [7, 12, 14, 15]. Es wird hierbei zwischen Patienten mit einem niedrigen Inhibitor-Titer (<5 Bethesda-Einheiten/Milliliter, BE/ml) und Patienten mit einem hohen Inhibitor-Titer (>5 BE/ml) differenziert [16]. Durch die Inhibitoren stellt die Behandlung der Hämophilie eine besondere Herausforderung dar, da eine Therapie mit Faktorpräparaten (Faktor VIII bei Patienten mit HAWI bzw. Faktor IX bei Patienten mit HBWI) kaum oder gar nicht wirksam ist.

Bisherige Therapieoptionen für die Behandlung einer HAWI und HBWI

Sowohl für die HAWI als auch für die HBWI sind die Therapieoptionen aufgrund der Inhibitoren eingeschränkt: Die Behandlung mit (hochdosierten) Faktorpräparaten kommt nur bei geringen Inhibitor-Titern infrage. Insbesondere bei hohen Inhibitor-Titern werden Bypassing-Präparate eingesetzt, die den direkten Weg des Gerinnungssystems umgehen können und über einen Nebenweg (Bypassing) zur Gerinnung führen [7, 8, 12]. Bypassing-Präparate enthalten rekombinant hergestellten Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa) oder aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC), welches u.a. die aktivierten Faktoren II, VII, X und IX enthält [17, 18]. In Deutschland sind derzeit u.a. NovoSeven® als rFVIIA-Präparat sowie FEIBA® als aPCC-Präparat zugelassen. FEIBA® kann zur Routineprophylaxe und zur Behandlung von akuten Blutungen eingesetzt werden [19]. NovoSeven® ist für die Behandlung

von Blutungen zugelassen sowie zur Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen [20].

Zur Blutungsprophylaxe bei HAWI ist zudem seit 2018 der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab zugelassen, welcher sich inzwischen als Behandlungsstandard für Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren etabliert hat. Emicizumab bindet gleichzeitig den aktivierten Faktor IX und Faktor X und ersetzt so die Funktion des aktivierten Faktor VIII und wirkt somit als „Faktor-VIIIa-Mimetikum“ [21]. Aus diesem Grund kommt Emicizumab nur bei einer HAWI, nicht aber HBWI infrage. Zudem hatten in den Emicizumab-Studien HAVEN 3 und HAVEN 4 15 % (im Studienzeitraum Woche 169–192) bis 38 % (im Studienzeitraum Woche 1–24) der Patienten mindestens eine Durchbruchblutung unter Emicizumab [22]. In einer anderen Studien traten spontane Durchbruchblutungen in Zielgelenken bei 25 % der Patienten unter einer Prophylaxe mit Emicizumab über einen Studienzeitraum von zwei Jahren auf [23]. Zudem ist Emicizumab in der Vorbereitung der Anwendung sowie der Dosierung komplex [24].

Zusätzlich besteht bei Patienten mit Inhibitoren noch die Möglichkeit eine Immuntoleranzinduktion (ITI) durchzuführen, um die Inhibitoren zu eliminieren. Dabei erhält ein Patient über Monate hinweg eine relativ hohe Dosierung des benötigten Gerinnungsfaktors bei gleichzeitiger Immunsuppression, wodurch eine Gewöhnung des Immunsystems erzielt werden soll, so dass es keine Inhibitoren mehr produziert. Die ITI ist mit hohen Kosten und einer hohen Belastung für den Patienten verbunden [25]. Zudem ist insbesondere bei hohen Inhibitor-Titern (>10 BU/ml) eine zusätzliche Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten notwendig [26]. Nach erfolgreicher Elimination kann die weitere Blutungsprophylaxe wie bei Patienten mit einer Hämophilie ohne Inhibitoren erfolgen. Die deutsche Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten empfiehlt die ITI vor allem für Patienten mit Hämophilie A und einem hohen Inhibitor-Titer [12]. Bezüglich der Anwendung einer ITI bei Hämophilie B mit Inhibitoren treffen weder die deutschen Querschnitts-Leitlinien noch die internationale Leitlinie zum Management der Hämophilie der World Federation of Hemophilia eine Empfehlung, da es aufgrund der geringen Patientenpopulation nur eine sehr begrenzte Datenlage gibt [7, 12].

Aufgrund dieser limitierten Behandlungsoptionen besteht für HAWI und HBWI ein hoher therapeutischer Bedarf. Insbesondere Patienten mit HBWI hatten bisher keine Möglichkeit der Routineprophylaxe.

Der Faktor-VIII- und Faktor-IX-unabhängige Wirkmechanismus von Concizumab

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen sowohl bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAWI als auch bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBWI zugelassen ist. Concizumab wird einmal täglich subkutan mittels Pen-Injektor verabreicht [1].

Concizumab führt unabhängig von Faktor VIII und Faktor IX zu einer verstärkten Aktivierung der Thrombokinase (Faktor X), wodurch letztendlich die Thrombin- und Fibrinbildung angeregt wird, was dazu führt, dass stabile Wundverschlüsse von Endothelverletzungen

ausgebildet werden können [11, 27]. Zusätzlich wird die Wirkung von Concizumab nicht durch das Vorhandensein von Inhibitoren gegen den Faktor VIII oder Faktor IX beeinträchtigt [27].

Concizumab bindet als Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper spezifisch an den TFPI [27]. Der TFPI ist ein Glykoprotein, das vor allem in mikrovaskulären Endothelzellen produziert wird und zu den multivalenten Protease-Inhibitoren des Kunitz-Typs gehört [11, 28]. Der TFPI weist insgesamt 3 tandemartig angeordnete Kunitz-Domänen auf [11]. Bei einer Kunitz-Domäne handelt es sich um eine Protease-hemmende Proteindomäne. Insbesondere die Kunitz-1- und Kunitz-2-Domäne sind für die gerinnungshemmende Wirkung des TFPI entscheidend. Die Kunitz-1-Domäne bindet an das aktive Zentrum des FVIIa, wenn dieser als Faktor-VIIa-/TF-Komplex vorliegt [29]. Die Kunitz-2-Domäne bindet dagegen an das aktive Zentrum des Faktor Xa [29]. In seiner Rolle als physiologischer Gerinnungshemmer bindet der TFPI zunächst mit der Kunitz-2-Domäne an den Faktor Xa und bildet erst danach als Faktor-Xa-/TFPI-Komplex über die Kunitz-1-Domäne den Faktor-VIIa-/TF-Komplex [29]. Dadurch entsteht schließlich ein tetramolekularer Inhibitor-Komplex (TF:Faktor VIIa:TFPI:Faktor Xa), der die weitere Aktivierung der Thrombokinase hemmt (Abbildung 1).

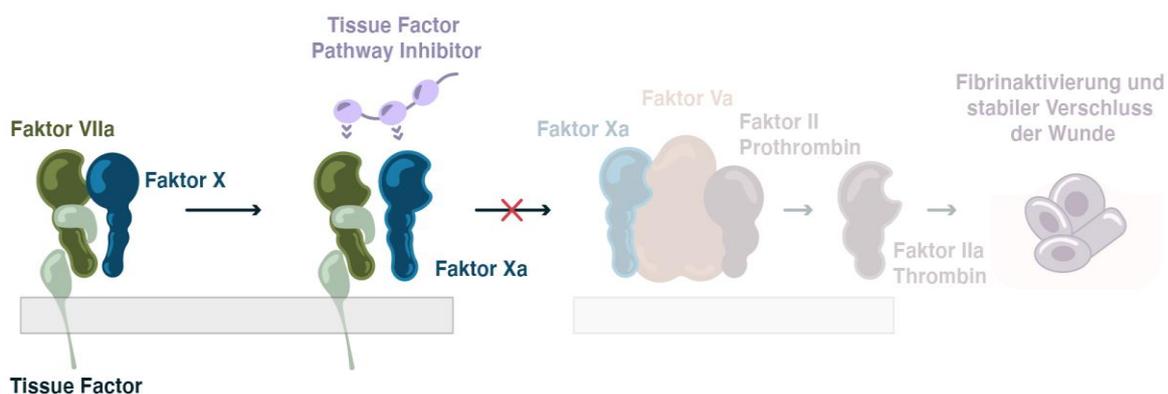


Abbildung 1: Hemmung eines stabilen Wundverschlusses durch den Gewebefaktor- Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI)

Vereinfachte und schematische Darstellung. Quelle: Eigene Darstellung nach [30].

Concizumab ist in der Lage, ebenfalls an die Kunitz-2-Domäne des TFPI zu binden und dadurch die Entstehung des tetramolekularen Inhibitor-Komplexes zu verhindern [31]. Dementsprechend kann der TFPI seine physiologische Rolle als Gerinnungshemmer nicht mehr wahrnehmen. In der Folge wird die Thrombokinase (Faktor X) weiterhin vom Faktor-VIIa-/TF-Komplex der Initiationsphase aktiviert. Entsprechend führt Concizumab dazu, dass ausreichend Thrombin und schließlich Fibrin gebildet wird und so stabile Wundverschlüsse bei Endothelverletzungen ausgebildet werden können – unabhängig von Faktor VIII und Faktor IX (Abbildung 2).

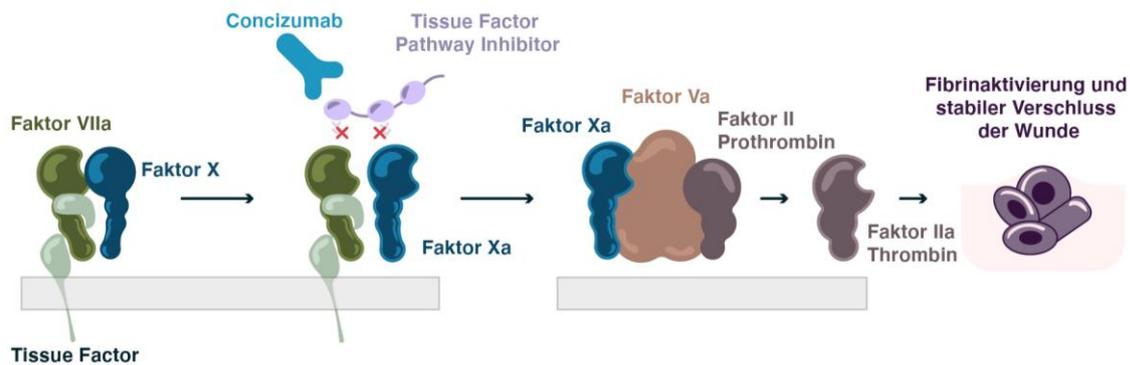


Abbildung 2: Hemmung des Gewebefaktor- Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) durch Concizumab und damit Förderung eines stabilen Wundverschlusses

Vereinfachte und schematische Darstellung. Quelle: Eigene Darstellung nach [30].

Fazit

Aufgrund der bisherigen limitierten Behandlungsoptionen besteht für HAWI und HBWI nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf. Insbesondere Patienten mit HBWI hatten bisher keine Möglichkeit der Routineprophylaxe.

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen sowohl bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HAWI als auch bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HBWI zugelassen ist. Concizumab ist somit der erste Wirkstoff, der zur Routineprophylaxe bei Patienten mit HBWI zur Verfügung steht [1].

Der neuartige Wirkmechanismus von Concizumab als Anti-TFPI-Antikörper ermöglicht eine gerinnungsfördernde Wirkung mit hohem Blutungsschutz unabhängig der Faktoren VIII und IX, und dadurch insbesondere bei Vorliegen von Inhibitoren.

Zusätzlich ist die Handhabung von Concizumab einfach gehalten: Die subkutane Verabreichung stellt für den Patienten eine (im Vergleich zu intravenös verabreichten Wirkstoffen) unkomplizierte und wenig belastende Applikationsform dar. Die Verabreichung über einen Pen-Injektor minimiert darüber hinaus die Gefahr für Anwendungsfehler.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Concizumab entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	–

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus von Concizumab wurde auf Basis der Fachinformation sowie Sekundärliteratur dargestellt (siehe Referenzliste). Die Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo[®], Stand: 12/2024. 2024.
2. Gale, A.J., Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. Toxicol Pathol, 2011. 39(1): p. 273-80.
3. Miyazawa, K., A.L. Fogelson, and K. Leiderman, Inhibition of platelet-surface-bound proteins during coagulation under flow I: TFPI. Biophys J, 2023. 122(1): p. 99-113.
4. Giangrande, P.L., Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors. Br J Haematol, 2003. 121(5): p. 703-12.

5. Hoffman, M. and D.M. Monroe, 3rd, A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 2001. 85(6): p. 958-65.
6. Castaman, G. and D. Matino, Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*, 2019. 104(9): p. 1702-1709.
7. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.
8. Miesbach, W., et al., Treatment Options in Hemophilia. *Dtsch Arztebl Int*, 2019. 116(47): p. 791-798.
9. Bowen, D.J., Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol*, 2002. 55(2): p. 127-44.
10. 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.
11. Chowdary, P., Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *Int J Hematol*, 2020. 111(1): p. 42-50.
12. 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.
13. Blanchette, V.S., et al., Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2014. 12(11): p. 1935-9.
14. Franchini, M., C. Santoro, and A. Coppola, Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. *Thromb Haemost*, 2016. 116(1): p. 201-3.
15. Chan, A.K., et al., Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020. 4(7): p. 1101-1113.

16. Meeks, S.L. and G. Batsuli, Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. 2016(1): p. 657-662.
17. Hedner, U. and C.A. Lee, First 20 years with recombinant FVIIa (NovoSeven). Haemophilia, 2011. 17(1): p. e172-82.
18. Tjonmfjord, G.E. and P.A. Holme, Factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA) in the management of bleeds in hemophilia patients with high-titer inhibitors. Vasc Health Risk Manag, 2007. 3(4): p. 527-31.
19. 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>.
20. 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>.
21. Knight, T. and M.U. Callaghan, The role of emicizumab, a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. Ther Adv Hematol, 2018. 9(10): p. 319-334.
22. Mahlangu, J., et al., Long-term outcomes with emicizumab in hemophilia A without inhibitors: results from the HAVEN 3 and 4 studies. Res Pract Thromb Haemost, 2024. 8(2): p. 102364.
23. Arcudi, S., et al., Predictive parameters for spontaneous joint bleeding during emicizumab prophylaxis. Blood Adv, 2024. 8(11): p. 2901-2907.
24. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra®, Stand: 02/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021961/hemlibra-r>.
25. Miesbach, W., et al. Hämophilie A - Entwicklung der Therapie. 2020 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2020/01/haemophilie-a-entwicklung-der-therapie.html>.

26. Kempton, C.L. and S.L. Meeks, Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014. 2014(1): p. 364-71.
27. Shapiro, A.D., et al., Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. Blood Adv, 2022. 6(11): p. 3422-3432.
28. Ameri A, et al., Expression of tissue factor pathway inhibitor by cultured endothelial cells in response to inflammatory mediators. Blood, 1992. 15(79): p. 3219-26.
29. Broze, G.J., Jr. and T.J. Girard, Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. Front Biosci (Landmark Ed), 2012. 17(1): p. 262-80.
30. Shapiro, A.D., et al., Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood, 2019. 134(22): p. 1973-1982.
31. 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.