

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 B

*Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit
einer Hämophilie B mit FIX-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.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	107
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	107
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	125

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	127
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	132

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie B	17
Tabelle 3-2: Häufigkeit von Blutungen bei schwerer Hämophilie nach Lokalisation	17
Tabelle 3-3: Im DHR gemeldete HBwI- sowie HB-Patienten 2017 bis 2022	27
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-5: Männliche Bevölkerung in Deutschland und Prävalenzrate der HBwI je Altersklasse	30
Tabelle 3-6 Prognose der Prävalenzrate für 2025 je Altersgruppe	30
Tabelle 3-7: Schätzung der Anzahl der Patienten mit HBwI ab 12 Jahren in Deutschland 2025	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	31
Tabelle 3-9: Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030	32
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-12: Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-13: Verbrauch nach angenommenem Behandlungsintervall pro Patient pro Behandlungstag und Blutungsereignis (Bedarfsbehandlung mit NovoSeven® bei schweren Blutungsereignissen)	73
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	83
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	91
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	92
Tabelle 3-18: Durchschnittliche Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	94
Tabelle 3-19: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration	108
Tabelle 3-20: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab	117
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung	119

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 122

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 129

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Concizumab in der Indikation HBwI	29
--	----

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 Hämophilierregister
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
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FIX	Gerinnungsfaktor IX
FEIBA®	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
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 VII
rVIII	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIII
SGB	Sozialgesetzbuch
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
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 3B

Alhemo® wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern (HBwI) ab einem Alter von 12 Jahren [1].

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde im Beratungsgespräch am 04. April 2024 für Patienten ab 12 Jahren mit HBwI eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren, wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung:

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

als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt [2].

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

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

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

Eine suffiziente, längerfristige Blutungsprophylaxe ist bei Patienten mit HBwI aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Eptacog alfa bzw. aPCC – FEIBA[®] nicht möglich [3].

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

„(Nur) bei Patienten ohne anaphylaktische Reaktion mit Inhibitor-Titer < 5 BE kann eine Prophylaxe (Behandlung) mit Faktorkonzentrat versucht werden“ [4].

„Insbesondere bei HBwI-Patienten besteht das Risiko eines starken Anstiegs des Hemmkörpertiters bei Gabe von Faktorkonzentraten. Zudem besteht bei HBwI das Risiko von allergischen Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, die bei bis zu 50 % der Patienten nach Gabe von FIX auftreten [5].“

Für Patienten mit HBwI stehen zur Behandlung von Blutungen Eptagog alfa und aPCC – FEIBA® zur Verfügung [3]. Die Behandlung mit Eptagog alfa und aPCC – FEIBA® entsprechen nach Aussage der Fachgesellschaften dem bisherigen Standard in der Versorgung von Patienten mit HBwI in Deutschland.

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

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 04. April 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-008) wurde für Concizumab bei Patienten ab 12 Jahren mit HBwI folgende zVT festgelegt [2]:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung:

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

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, den Stellungnahmen der Fachgesellschaften aus den vorläufigen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen 2023 und 2024 sowie der Fachinformation von Concizumab und der Publikation von Chitlur et al. 2009.

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 2024-B-008 Concizumab zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-309 Concizumab als Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B. 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-008 Concizumab zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren. 2024.

5. Chitlur, M., et al., Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia, 2009. 15(5): p. 1027-31.

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 und 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 3B relevante Teil-Anwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit HBwI ab einem Alter von 12 Jahren.

Beschreibung der Erkrankung

Die Hämophilie B (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, [ICD-10]: D67) 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 B um eine chronische, unheilbare Erkrankung. Die lebenslang erhöhte Blutungsneigung geht für die Patienten mit einer gesteigerten Morbidität einher [2, 3]. Die Hämophilie B, welche in geschätzt 15–20 % aller Fälle vorliegt, ist charakterisiert durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor IX (FIX) [2]. Die betroffenen Patienten weisen aufgrund des Faktormangels eine höhere Blutungstendenz auf, wobei das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten vor allem durch die FIX-Restaktivität bestimmt wird [2, 4]. Basierend auf laborchemischen Messungen des FIX-Spiegels bzw. der FIX-Aktivität wird die Hämophilie B 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 B

Schweregrad	FIX-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] FIX: Gerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheiten			

Der Schweregrad einer Hämophilie B spiegelt sich in der Häufigkeit, der Lokalisation und den Ursachen von Blutungsereignissen wider. Dementsprechend treten bei einer milden Hämophilie B Blutungen in der Regel nur nach schweren Verletzungen, Traumata oder Operationen auf, während eine mittelschwere Hämophilie B auch mit Blutungsereignissen nach einfachen Verletzungen assoziiert ist. Eine schwere Hämophilie führt hingegen zusätzlich zu spontane 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 FIX in der Blutgerinnungskaskade

Bei Hämophilie B-Patienten ist die Menge an funktionalem FIX im Blutplasma herabgesetzt, wodurch die Blutgerinnung verlangsamt, und die Blutungsdauer verlängert wird. FIX 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 [7-9].

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 B 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 B 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 B aufgeführt [10].

- Gerinnungsglobaltests: TPZ, aPTT, PTZ, Fibrinogen
- Gerinnungsfaktor-Einzelanalyse von FIX, Ausschluss von Inhibitoren gegen FIX, 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 bildgebenden 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

Zur medikamentösen Therapie der Hämophilie B stehen insbesondere verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FIX-Präparate zur Verfügung, welche den fehlenden Faktor substituieren, und lebenslang verabreicht werden müssen [2, 4].

Die schwerwiegendste Komplikation der FIX-Substitution ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten FIX, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet wird [4, 10]. Inhibitoren sind zumeist polyklonal und gehören zur Immunglobulin-G-Klasse. Sie treten auf, weil das Immunsystem des betroffenen Patienten den substituierten FIX nicht als körpereigen erkennt, da bei Hämophilie B-Patienten kein oder nur ein strukturell abnormaler körpereigener FIX vorhanden ist [11]. Definitionsgemäß beeinträchtigen oder neutralisieren Inhibitoren den FIX. Dies geschieht über Bindung des FIX, wodurch dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt wird oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird [11].

Inhibitoren treten bei einer HBwI typischerweise bei zuvor Faktorkonzentrat-naiven Patienten innerhalb der ersten 20 Expositionstage auf [2, 4]. Die Bildung von Inhibitoren wurde in Studien mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 14 % bei Hämophilie B-Patienten beobachtet [12, 13].

FIX-Inhibitor-Nachweis

Der Verdacht auf das Vorliegen eines Inhibitors ist bei allen Hämophilie B-Patienten begründet, welche klinisch nicht auf den substituierten FIX 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

FIX-Inhibitoren werden mittels eines Bethesda-Assays oder eines Nijmegen-modifizierten Bethesda-Assay (NBA) gemessen. Letzterer wird wegen seiner verbesserten Spezifität und Sensitivität bevorzugt [2, 11].

Gemäß der Empfehlung der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) gilt ein NBA zur Detektion von FIX -Inhibitoren ab einem Titer von 0,6 BE als positiv [2, 11].

Nicht neutralisierende Inhibitoren von FIX können mit dem (Nijmegen-)Bethesda-Assay nicht detektiert werden. Trotzdem können diese Inhibitoren klinisch relevant sein, wenn sie die FIX-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, 11].

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, 11]. Hierbei handelt es sich um eine sogenannte anamnestische Antwort oder auch (immunologische) Gedächtnisantwort [2, 11].

Da Inhibitor-Titer, wie beschrieben, nach längerer Zeit ohne Faktorexposition sinken können, ist es möglich, dass die Art des vorliegenden Inhibitors bei erstmaliger Testung nicht bestimmt werden kann. Daher ist eine weitere engmaschige Überwachung nötig, um eine Prognose treffen zu können [11].

Bisherige Therapie

Bei der Hämophilie B 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 B stehen verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FIX-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 FIX 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 HBwI allerdings nur eingeschränkt möglich, da durch die Bildung von Hemmkörpern gegen FIX eine effektive Prophylaxe mit FIX-Präparaten nur noch begrenzt erfolgen kann. Bei der HBwI liegt deshalb der Fokus der Therapie außerdem auf der Eradikation des Inhibitors, da eine prophylaktische Gabe von FIX nur nach Beseitigung der Inhibitoren wieder uneingeschränkt möglich ist [2, 5]. Die verschiedenen Therapieoptionen stehen in Abhängigkeit der gemessenen Höhe der Inhibitor-Konzentration zu Verfügung [2, 5].

Akute Blutungen bei nicht-anamnestischen Inhibitoren mit geringem Titer können durch die Gabe von hochdosierten FIX-Präparaten behandelt werden [2, 5, 11]. Bei Patienten mit hohen FIX-Inhibitor-Titern sowie bei HBwI-Patienten mit low-responding Inhibitoren, welche allergisch oder anaphylaktisch auf FIX reagieren, kommen zur Behandlung akuter Blutungen Bypassing-Präparate zum Einsatz, die den physiologischen Weg des Gerinnungssystems umgehen und über einen Nebenweg (Bypassing) zur Gerinnung führen. Bypassing-Präparate enthalten rekombinant hergestellten aktivierten Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa, u.a. NovoSeven®) oder aPCC (FEIBA®) [12, 13]. Gemäß Fachinformation kann NovoSeven® (rFVIIa) auch bei Pati-

enten 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 [12]. 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 [14, 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 FIX bei einem Inhibitor-Titer < 15 BE [5].

Zur Frage der prophylaktischen Therapie (*Prophylaxe*) bei der HBwI und zu deren Therapie allgemein trifft die deutsche Querschnitts-Leitlinie keine gesonderten Aussagen [5]. Die internationale Leitlinie der WFH nennt rFVIIa sowie aPCC als Therapieoptionen zur Durchführung einer möglichen Prophylaxe [2]. Allerdings benennt die Leitlinie rFVIIa als zu bevorzugende Behandlung, da aPCC FIX enthält und somit nur bei HBwI Patienten angewendet werden sollte, welche nicht allergisch oder anaphylaktisch auf FIX reagieren [2]. 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 Blutungsereignissen zugelassen ist besitzt [5, 12]. Zudem ist das Wirkungsprofil des für die prophylaktische Behandlung zugelassenen Bypassing-Präparates FEIBA® dem der Faktorsubstitution unterlegen [2].

Die aktuell erfolgreichste Methode, um Hemmkörper dauerhaft aus dem Körper des Patienten zu beseitigen 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 [16].

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

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

Zur Blutungsprophylaxe kann während der ITI ein Bypassing-Präparat verabreicht werden [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 Querschnitleitlinie noch die internationale Leitlinie der WFH Aussagen [2, 5].

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 [14]. 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 [14]. Hierzu wird allerdings angemerkt, dass ein Zusatznutzen der Kombination eines Immunsuppressivums mit einem Standard-ITI-Regime nicht bewiesen ist [14]. Ein häufig eingesetztes Immunsuppressivum ist der Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper Rituximab, welcher off-label in Kombination mit einer ITI angewendet wird [14]. Bisher existieren jedoch keine (randomisierten) kontrollierten Studien zum Einsatz von Rituximab bei der Hämophilie mit Inhibitoren [17].

Allgemein wird die ITI bevorzugt bei jüngeren Patienten durchgeführt [14].

Bezüglich der Anwendung einer ITI bei der HBwI treffen weder die deutschen Querschnitts-Leitlinien noch die internationale Leitlinie zum Management der Hämophilie der WFH eine Empfehlung, da es aufgrund der geringen Patientenpopulation nur eine sehr begrenzte Datenlage gibt [2, 5]. Beide Leitlinien merken jedoch an, dass der verabreichte FIX bei einer ITI der HBwI zu einem teilweise irreversiblen nephrotischen Syndrom führen kann [5]. Generell ist die Erfolgsquote einer ITI bei der HBwI niedriger als bei der HAwI und die Häufigkeit für therapiebedingte Nebenwirkungen (einschließlich allergischer Reaktionen und nephrotischem Syndrom) erhöht [14].

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 [18].

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 [19], während psychologische Aspekte wie Angst oder Depressionen sich am stärksten auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auswirken [20]. 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 [21].

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 [22].

Zielpopulation

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

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 3B beschriebene Anwendungsgebiet umfasst Patienten ab 12 Jahren mit einer HBwI.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Concizumab

Die Bildung von Inhibitoren ist eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen in der Therapie der HBwI. Bei etwa 5 %–14 % aller Hämophilie B-Patienten kommt es zur Bildung von Inhibitoren [23, 24].

Das Vorhandensein von Inhibitoren über einen längeren Zeitraum geht sowohl mit einer gesteigerten Morbidität als auch einer erhöhten Mortalität einher [2, 11]. Patienten mit FIX-Inhibitoren haben ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen und das frühe Einsetzen einer progressiven Arthropathie. Zudem weisen diese Patienten höhere Hospitalisierungs- und Sterberaten sowie eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu Patienten ohne Inhibitoren auf [2, 14]. Für Patienten mit HBwI ist zudem bekannt, dass FIX-Konzentrate zu einer anaphylaktischen Reaktion und im Rahmen der ITI zu einem nephrotischen Syndrom führen können [2, 5]. Eine Anaphylaxie tritt etwa bei 50 % der Patienten mit einer HBwI auf und kann eines der ersten Symptome für die Entwicklung von Inhibitoren darstellen [2]. Auch die notwendigen intensiven Behandlungsregime für Patienten mit Inhibitoren verlangen einen hohen Zeitaufwand und können sich negativ auf das emotionale und psychische Wohlbefinden auswirken [14]. 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 [25]. Für Patienten mit HBwI gibt es bisher kein solches in Deutschland zugelassenes Medikament. Somit besteht auch im Hinblick auf eine nicht intravenöse Darreichung noch ein hoher medizinischer Bedarf bei Patienten mit HBwI.

Concizumab deckt den dargestellten sehr hohen medizinischen Bedarf für Patienten mit HBwI in mehrerlei Hinsicht:

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

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

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 Punktprävalenz 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 HBwI

Im Bericht der WFH zur jährlichen globalen Umfrage 2021 wird die Inzidenz der Hämophilie weltweit auf 5,0 Fälle pro 100.000 männliche Neugeborene geschätzt [26]. Dies entspricht im Jahr 2023 einer Zahl von 18 männlichen Neugeborenen in Deutschland mit einer Hämophilie B [27].

Das Risiko einer Inhibitor-Entwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie B beträgt etwa 5 % bis 14 % [23, 24].

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird die Bildung von Inhibitoren gegen FIX vom Schweregrad der Hämophilie und genetischen Variationen beeinflusst [2]. Daher, aber auch aufgrund der Seltenheit von FIX-Inhibitoren, ist die Unsicherheit bezüglich der Inzidenz der HBwI als hoch zu bewerten.

Prävalenz der Erkrankung

In Deutschland werden Daten von Patienten mit Hämostasestörungen vom deutschen Hämophilieregister (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 [28-30]. Die Angaben des DHR sind eine wesentliche Grundlage für die Bestimmung der substitutionspflichtigen HBwI-Patienten in Deutschland, welche im Rahmen der Nutzenbewertung regelhaft akzeptiert wird [31]. Im Jahr 2019 erfolgte eine Umstellung auf das DHR 2.0 mit erweiterten Nutzungsmöglichkeiten und veränderten gesetzlichen Rahmenbedingungen [28].

Das DHR lieferte Daten zur Ableitung der Prävalenz der HBwI in Deutschland auf Anfrage. In Tabelle 3-3 sind die Zahl der jährlich an das DHR gemeldeten substitutionspflichtigen HBwI-Patienten, sowie die Gesamtzahl der Patienten mit Hämophilie B getrennt nach Altersklassen von 2017 bis 2022 dargestellt [32]. 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 [16].

Tabelle 3-3: Im DHR gemeldete HBwI- sowie HB-Patienten 2017 bis 2022

Substitutionsbedürftige Hämophilie-B-Patienten	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Patienten mit Hämophilie B gesamt [Anzahl]	753	785	942	919	961	1.018
Patienten mit Inhibitor gesamt [Anzahl]	17	10	7	1	7	10
davon Kinder und Jugendliche mit Inhibitor [Anzahl]	11	5	4	1	2	1
davon Erwachsene mit Inhibitor [Anzahl]	6	5	3	0	5	9
Anteil der Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitor [%]	2,26	1,27	0,74	0,11	0,73	0,98
Quelle: [27]						

Im Zeitraum von 2017 bis 2022 wurden über alle Altersklassen hinweg jährlich zwischen 1 und 17 Patienten mit HBwI beim DHR registriert. Der Anteil der Patienten mit Inhibitor von der Gesamtzahl im DHR gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie B betrug in diesem Zeitraum zwischen 0,11 % und 2,26 %. Bezogen auf die deutsche männliche Gesamtbevölkerung entspricht dies über die Jahre einer medianen HBwI-Prävalenz von 0,02 je 100.000 männliche Personen (entspricht im Median 9 männlichen Personen pro Jahr) [32, 33].

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®)	7 ^a (1–13)	6 ^a (1–12 ^b)
a: Median b: Da es im Anwendungsgebiet keine adäquaten Therapiealternativen gibt, stellt Concizumab im Anwendungsgebiet für alle potenziellen Patienten die einzige relevante Therapieoption dar. Entsprechend wird im Weiteren die Maximalzahl an Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [27]		

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 HBwI in Deutschland [28, 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 [27, 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 [16, Seite 4], sodass das Jahr 2023 nicht zur Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wird. Für die Abschätzung der Patientenzahl mit HBwI im Einreichungsjahr des Dossiers (2025) muss daher eine Prognose erstellt werden.

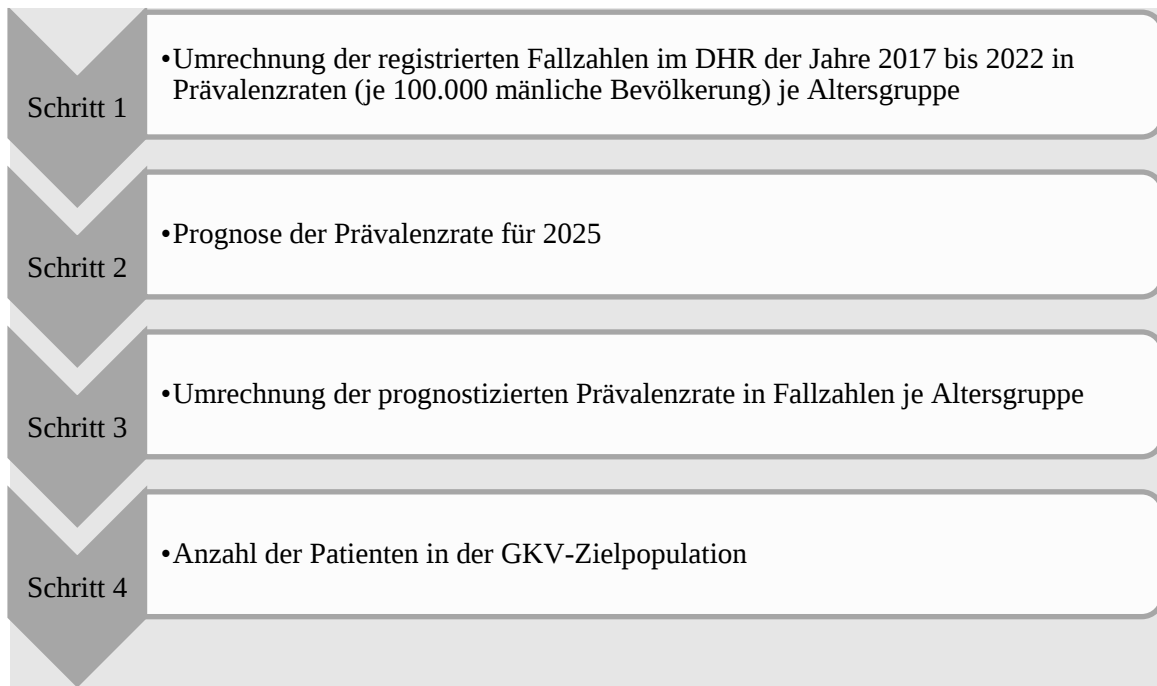


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Concizumab in der Indikation HBwI

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 6 % der Patienten mit Hämophilie B weiblich [34, 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 HBwI getrennt nach Altersgruppe (Kinder und Jugendliche, Erwachsene) der Jahre 2017 bis 2022 herangezogen (siehe Tabelle 3-3). Basierend auf den Fallzahlen und dem Bevölkerungsstand [35, Seite 1 bis 8] werden die Prävalenzraten (je 100.000 männliche Bevölkerung) der HBwI für die jeweiligen Jahre berechnet (siehe Tabelle 3-5).

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

Jahr	Männliche Bevölkerung in Deutschland < 18 Jahre [n]	Prävalenzrate der HBwI je 100.000 Kinder/Jugendliche	Männliche Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre [n]	Prävalenzrate der HBwI je 100.000 Erwachsene ≥ 18 Jahre
2017	6.968.292	0,16	33.875.273	0,02
2018	6.992.943	0,07	33.973.748	0,01
2019	7.030.434	0,06	34.007.179	0,01
2020	7.063.395	0,01	33.963.124	0
2021	7.125.584	0,03	33.941.201	0,01
2022	7.142.757	0,01	33.776.948	0,03
HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren Quelle: [27, Seite 10, 35, Seite 1 bis 8]				

Aufgrund der Zahl der im DHR gemeldeten substitutionspflichtigen HBwI-Patienten über die Jahre und der daraus errechneten Prävalenzraten (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-5) wird nicht von einer Untererfassung der Patienten mit HBwI in früheren Jahren und vor Umstieg auf das DHR 2.0 ausgegangen. Die Prävalenzraten der HBwI zeigen im Zeitraum von 2017 bis 2022 zudem keinen ersichtlichen Trend. Daher kann angenommen werden, dass die Prävalenz der HBwI für die kommenden Jahren weitgehend konstant bleibt.

Schritt 2: Prognose der Prävalenzrate für 2025

Basierend auf den in Schritt 1 dargelegten Gründe 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 Unsicherheitsspanne 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 HBwI je 100.000 Kinder/Jugendliche	0,01	0,04	0,16
Prävalenzrate der HBwI je 100.000 Erwachsene ≥ 18 Jahre	0	0,01	0,03
HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren Quelle: [27, Seite 10, 35, 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 [36, Seite 1]. Das DHR differenziert hinsichtlich des Alters nur in Personen unter (Kinder und Jugendliche) und über (Erwachsene) 18 Jahren [32, Seite 3]. Concizumab ist ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen [1, Seite 1], sodass die Zahl an Patienten mit HBwI 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 7 HBwI-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland, mit einer geschätzten Unsicherheitsspanne von 1 bis 13 Patienten (siehe Tabelle 3-7).

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

	Untergrenze	Median	Obergrenze
Anzahl HBwI-Patienten ≥ 12 Jahre < 18 Jahre	1	2	4
Anzahl HBwI-Patienten ≥ 18 Jahre	0	6	10
Anzahl HBwI-Patienten gesamt (≥ 12 Jahre)	1	7	13
HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren Quelle: [27, Seite 14, 36, Seite 1 bis 2]			

Schritt 4: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Jahr 2023 waren 74.257.000 Mitglieder in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) registriert [37, Seite 2]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung des Jahres 2023 [35, Seite 8] entspricht dies einem Anteil von 88,98 %. Überträgt man den Anteil an GKV-Versicherten auf die prognostizierte Zahl an HBwI-Patienten ab 12 Jahren für das Jahr 2025, so ergibt sich als Median eine Zahl von 6 Patienten mit einer Unsicherheitsspanne von 1 bis 12 Patienten in der GKV-Zielpopulation für Concizumab (siehe Tabelle 3-8). Die Obergrenze von 12 Patienten setzt sich dabei aus 4 Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren und 9 Patienten ab 18 Jahren zusammen. Die rechnerische Summe aus den Einzelwerten ($n = 13$) weicht dabei um 1 von der Obergrenze ($n = 12$) ab. Diese Abweichung ist auf das Aufrunden der Einzelwerte zurückzuführen und kann der Excel-Tabelle zur Berechnung der Zielpopulation entnommen werden [27].

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

	Untergrenze	Median	Obergrenze
Patienten ab 12 Jahren mit HBwI in der GKV 2024	1	6	12
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren			

Quelle: [27, Seite 14, 35, Seite 8, 37, Seite 2]
--

Eine Einordnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich, da zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine vorangegangenen Beschlüsse im Anwendungsgebiet HBwI vorlagen.

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 B weitestgehend stabil bleibt [38, Seite 13].

Neben dem Schweregrad der Hämophilie und genetischen Varianten, welche das Auftreten von Inhibitoren bei Patienten mit Hämophilie B beeinflussen können, [2, Seite 102] wirkt sich auch die Durchführung beziehungsweise der Erfolg einer ITI auf die Prävalenz von Inhibitoren aus und erschwert somit eine zuverlässige Prognose der Fallzahlen.

Die Zahl der im DHR gemeldeten Patienten mit HBwI zeigen im Zeitraum von 2017 bis 2022 keinen ersichtlichen Trend. Daher wird von einer gleichbleibenden Prävalenz der HBwI 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 HBwI [Anzahl]	2026	2027	2028	2029	2030
Untergrenze	1	1	1	1	1
Median	6	6	6	6	6
Obergrenze	12	12	12	12	12
HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren Quelle: [27, Seite 14 bis 16, 36, 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 Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Concizumab (Alhemo®)	Patienten ab 12 Jahren mit HBwI	Beträchtlicher Zusatznutzen	6 ^a (1–12 ^b)
a: Median b: Da es im Anwendungsgebiet keine adäquaten Therapiealternativen gibt, stellt Concizumab im Anwendungsgebiet für alle potenziellen Patienten die einzige relevante Therapieoption dar. Entsprechend wird im Weiteren nur die Maximalzahl an Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt. HBwI: Hämophilie B 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

Fälle 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. Bundaerzteammer. Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020,. 2020 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.bundaerzteammer.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 B. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>.
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. Miller, C.H., Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia, 2018. 24(2): p. 186-197.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.

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. 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.
17. Jiang, L., et al., Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(8).
18. Izzi, G., et al., The use of central venous catheters in haemophilia patients. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 1: p. 29-31.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Forsyth, A.L., et al., Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*, 2014. 20(1): p. 44-51.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. World Federation of Hemophilia (WFH), World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2021. 2022.
27. Novo Nordisk, Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation Alhemo - HBwI. 2025.
28. 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>.
29. 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.
30. 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>.
31. 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.
32. Geschäftsstelle Deutsches Hämophilieregister, Anfrage DHR: HA/HB - Substitutionsbedürftige Patienten 2013 bis 2023. Stand: 10. September 2024. 2024.
33. 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>.
34. World Federation of Hemophilia (WFH), World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2023. 2024.

35. 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>.
36. 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>.
37. 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.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1270 Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Albutrepenonacog_alfa-D-734.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.2 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 3-18 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 04. April 2024 wurde für Concizumab bei Patienten ab 12 Jahren mit HBwI eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren, wie z. B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung

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

als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [1].

Die patientenindividuelle Therapie umfasst laut G-BA sowohl die Routineprophylaxe als auch die Bedarfsbehandlung (siehe Abschnitt 3.1.1).

Wie in Abschnitt 3.1.1 dargelegt, stellt die Behandlung mit FEIBA® oder Eptacog alfa nach Aussage der Fachgesellschaften den bisherigen Standard in der Versorgung von Patienten mit HBwI in Deutschland dar. Da der G-BA auch rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Faktor-IX-Präparate in die zVT einbezieht, werden im Folgenden auch für diese Präparate die Kosten dargestellt.

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®)	HBwI-Patienten (ab 12 Jahren)	Prophylaxe kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
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)
Routineprophylaxe					
<i>Bypassing-Präparate</i>					
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA [®])	HBwI-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, 3 x wöchentlich bis 1–2 x täglich	156,4–730	1	156,4–365
Faktor VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven [®])	HBwI-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Rekombinante Faktorpräparate</i>					
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Nonacog alfa (BeneFIX [®])	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3–4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
Nonacog gamma (RIXUBIS)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3–4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
Nocacog beta pegol (Refixia [®])	HB-Patienten (alle Altersstufen))	Prophylaxe kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, 1 x wöchentlich oder alle 10 Tage	36,5–52,1	1	36,5–52,1
<i>Humanplasmatische Faktorpräparate</i>					

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)
Faktor IX Präparat (AlphaNine®)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3–4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
Faktor IX Präparat (OCTANINE® F)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3–4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
Faktor IX Präparat (Haemonine®)	HB-Patienten (ab 6 Jahren)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3–4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)	HB-Patienten (ab 6 Jahren)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3–4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
Bedarfsbehandlung					
Bypassing–Präparate					
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	HBwI-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfsbehandlung, 2–4 x täglich (bzw. in 6- bis 12-Stunden-Intervallen)	patientenindividuell	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: • Blutungsrate • Blutungsschwere	
Faktor VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	HBwI-Patienten (alle Altersstufen)	Bedarfsbehandlung, 1–12 x täglich	patientenindividuell	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: • Blutungsrate • Blutungsschwere	
Rekombinante Faktorpräparate					
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: • Blutungsrate • Blutungsschwere • Inhibitor-Titer			
Nonacog alfa (BeneFIX®)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: • Blutungsrate			

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)
		- Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
Nonacog gamma (RIXUBIS)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: - Blutungsrate - Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
Nocacog beta pegol (Refixia [®])	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: - Blutungsrate - Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: - Blutungsrate - Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
Humanplasmatische Faktorpräparate					
Faktor IX Präparat (AlphaNine [®])	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: - Blutungsrate - Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
Faktor IX Präparat (OCTANINE [®] F)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: - Blutungsrate - Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
Faktor IX Präparat (Haemonine [®])	HB-Patienten (ab 6 Jahren)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: - Blutungsrate - Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)	HB-Patienten (ab 6 Jahren)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: - Blutungsrate - Blutungsschwere - Inhibitor-Titer			
HBwI: Hämophilie B mit Inhibitoren					
a: Die Altersempfehlungen innerhalb der Population bzw. Patientengruppe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.					

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)
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

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

Die Angaben zur Patientengruppe und zum Behandlungsmodus sind der jeweiligen Fachinformation sowie weiteren öffentlichen Quellen entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Concizumab (Alhemo®): Routineprophylaxe

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. [2]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Routineprophylaxe

FEIBA® (Routineprophylaxe)

Die zVT FEIBA® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen bei Patienten mit hohen Inhibitorwerten zur Routineprophylaxe der HBwI angewendet werden, wobei die Applikation kontinuierlich erfolgt. Dabei wird zwischen Patienten, bei denen eine Immuntoleranztherapie (ITT) gescheitert ist oder nicht in Betracht kommt, und Patienten unter ITT, unterschieden. Patienten, bei denen eine ITT gescheitert ist oder nicht in Betracht kommt, erhalten eine Dosis 50–100 E/kg Körpergewicht 3 x wöchentlich. Die Dosis darf bis auf 100 E/kg Körpergewicht 1 x täglich gesteigert werden, wenn der Patient weiterhin blutet oder darf allmählich gesenkt werden. Für Patienten unter ITT ist hingegen eine Dosis von 50–100 E/kg Körpergewicht 1–2 x täglich empfohlen, bis der FIX-Inhibitor auf < 2 B.E. reduziert wurde [3].

NovoSeven® (Routineprophylaxe)

Der G-BA hat als zVT neben der Bedarfsbehandlung auch die Routineprophylaxe mit NovoSeven® bei Patienten ab 12 Jahren mit HBwI definiert (Off-label-Use) [4].

Angaben zum Behandlungsmodus für eine Routineprophylaxe mit NovoSeven® wurden entsprechend den Fachinformationen aus den Ländern Argentinien, Australien und Kolumbien sowie einer vorübergehenden Empfehlung zur Anwendung aus Frankreich (Recommendation for Temporary Use; RTU) entnommen [5-8]. Da die Fachinformationen aus Argentinien und Ko-

lumbien ausschließlich in spanischer Sprache vorliegen wurde zusätzlich eine englische Zusammenfassung der Angaben zur Routineprophylaxe aus den Fachinformationen beigelegt [9]. Die genannten Quellen empfehlen für die Prophylaxe bei Patienten mit HBwI und einer hohen Blutungsfrequenz, definiert als vier oder mehr Blutungsepisoden pro Monat, mehrheitlich eine tägliche Dosis von 90 µg pro Kilogramm Körpergewicht für einen Zeitraum von 3 Monaten. Definitionsgemäß wird unter einer Routineprophylaxe eine dauerhafte Behandlung verstanden, sodass für die Behandlungsdauer im Rahmen eines Off-label-Use rechnerisch ein Jahr zugrunde gelegt wird.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION) (Routineprophylaxe)

Die zVT IDELVION kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei IDELVION 1 x wöchentlich angewendet werden muss [10].

Nonacog alfa (BeneFIX®) (Routineprophylaxe)

Die zVT BeneFIX® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei BeneFIX® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [11].

Nonacog gamma (RIXUBIS) (Routineprophylaxe)

Die zVT RIXUBIS kann entsprechend der Zulassung für Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei RIXUBIS alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [12].

Nocacog beta pegol (Refixia®) (Routineprophylaxe)

Die zVT Refixia® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Refixia® 1 x wöchentlich angewendet werden muss [13].

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX) (Routineprophylaxe)

Die zVT ALPROLIX kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei ALPROLIX 1 x wöchentlich oder alle zehn Tage angewendet werden muss [14].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (AlphaNine®) (Routineprophylaxe)

Die zVT AlphaNine® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei AlphaNine® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [15].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (OCTANINE® F) (Routineprophylaxe)

Die zVT OCTANINE® F kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei OCTANINE® F alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [16].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (Haemonine®) (Routineprophylaxe)

Die zVT Haemonine® kann entsprechend der Zulassung für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Haemonine® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [17].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (IMMUNINE) (Routineprophylaxe)

Die zVT IMMUNINE kann entsprechend der Zulassung für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen angewendet werden. Für die Prophylaxe erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei IMMUNINE alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [18, 19].

Bedarfsbehandlung***FEIBA® (Bedarfsbehandlung)***

Die zVT FEIBA® ist ebenfalls zur Bedarfsbehandlung spontaner Blutungen zugelassen, wobei die Applikation patientenindividuell in Abhängigkeit der Blutungsart, Blutungsrate und Blutungsschwere erfolgt. Entsprechend der Fachinformation wird für leichte bis mittelschwere Blutungen (z. B. Gelenk- und Muskelblutungen) eine Dosis von 50–75 E/kg Körpergewicht in 12-Stunden-Intervallen empfohlen. Schleimhautblutungen sind mit einer Dosis von 50 E/kg Körpergewicht in 6-Stunden-Intervallen zu behandeln. Für Weichteilblutungen und schwere Blutungen wird eine Dosis von 100 E/kg Körpergewicht in 12-Stunden-Intervallen empfohlen. Als allgemeine Richtlinie wird eine Dosis von 50–100 E/kg Körpergewicht empfohlen; es sollte jedoch eine Einzeldosis von 100 E/kg Körpergewicht und eine Tagesdosis von 200 E/kg Körpergewicht nicht überschritten werden, es sei denn, die Anwendung von höheren Dosen ist durch die Schwere der Blutung erforderlich und gerechtfertigt [3].

NovoSeven® (Bedarfsbehandlung)

Die zVT NovoSeven® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen zur Bedarfsbehandlung der HBwI angewendet werden, wobei die Applikation patientenindividuell in Abhängigkeit der Blutungsrate und Blutungsschwere erfolgen soll. Entsprechend der Fachinformation wird für leichte bis mittelschwere Blutungen eine Dosis von 2–3 Injektionen von 90 µg/kg Körpergewicht in 3-Stunden-Intervallen bzw. einmalig 270 µg/kg Körpergewicht (Heimselfstbehandlung) empfohlen. Für schweren Blutungen ist eine initiale Dosierung von 90 µg/kg Körpergewicht anzuwenden. Zu Beginn findet die Behandlung schwerer Blutungen in Abständen von 2 Stunden statt, bis sich eine klinische Besserung zeigt. Falls eine Fortführung der Therapie angezeigt ist, können die Behandlungsintervalle für 1–2 Tage auf 3 Stunden, anschließend dann

sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden. Die Therapie einer schweren Blutung kann 2–3 Wochen betragen, falls klinisch angezeigt auch länger [4].

Faktorpräparate: (Bedarfsbehandlung)

Die oben aufgeführten rekombinanten und aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparate sind für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie B zugelassen. Bei Patienten mit Inhibitoren ist jedoch zu beachten, dass die vorliegenden Inhibitoren den FIX beeinträchtigen oder neutralisieren. Dies geschieht über Bindung des FIX, wodurch entweder dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt wird oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird [20]. Auch kann der Inhibitor-Titer nach längerer Zeit ohne Gabe von Faktorprodukten sinken oder nicht mehr detektierbar sein. Allerdings ist nach erneuter Gabe von Faktorpräparaten innerhalb von 3 bis 5 Tagen wieder ein Anstieg möglich [20, 21]. Entsprechend ist für HBwI-Patienten aufgrund der beeinträchtigenden bzw. neutralisierenden Funktion des Inhibitors eine höhere Dosierung und gegebenenfalls häufigere Behandlung mit Faktorpräparaten zur Bedarfsbehandlung erforderlich. Diese ist patientenindividuell und abhängig von Blutungsrate, Blutungsschwere sowie der Entwicklung des Inhibitor-Titers nach Faktorgabe. Grundsätzlich führt dabei ein Anstieg des Inhibitor-Titers um 1 BE zu einer zusätzlichen Reduktion der Faktoraktivität um 50 % [20].

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.

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

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)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
Zu bewertendes Arzneimittel						
Concizumab (Alhemo®) ^c 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 12,9 mg Verabreicht: 13,0 mg ^d	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	4.745 mg (15,8 Pens á 300 mg)
Concizumab (Alhemo®) ^c 0,2 mg/kg KG 1 x täglich		365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 17,2 mg Verabreicht: 17,0 mg ^d	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	6.205 mg (20,7 Pens á 300 mg)
Concizumab (Alhemo®) ^c 0,25 mg/kg KG 1 x täglich		365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 21,5 mg Verabreicht: 21,0 mg ^d	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	7.665 mg (25,6 Pens á 300 mg)
Concizumab (Alhemo®) ^c 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)	365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 9,3 mg Verabreicht: 9,0 mg ^d	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	3.285 mg (21,9 Pens á 150 mg)
Concizumab (Alhemo®) ^c 0,2 mg/kg KG 1 x täglich		365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 12,4 mg Verabreicht: 12,0 mg ^d	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	4.380 mg (14,6 Pens á 300 mg)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
Concizumab (Alhemo®) ^c 0,25 mg/kg KG 1 x täglich		365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 15,5 mg Verabreicht: 15,0 mg ^d	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	5.475 mg (18,3 Pens á 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Routineprophylaxe						
Bypassing-Präparate						
Humanplasma-protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®) 50–100 E/kg KG 1–2 x täglich bis 3 x wöchentlich	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	156,4–365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 4.290–8.580 E Verabreicht: 4.500–9.000 E ^e (4 Durchstechflaschen á 1.000 E und 1 Durchstechflasche á 500 E bis 9 Durchstechflaschen á 1.000 E)	Kalkulatorisch: 4.290–17.160 E Verabreicht: 4.500–18.000 E ^e (4 Durchstechflaschen á 1.000 E und 1 Durchstechflasche á 500 E bis 18 Durchstechflaschen á 1.000 E)	703.800–6.570.000 E (625,6–5.840 Durchstechflaschen á 1.000 E und 156,4 Durchstechflaschen á 500 E bis 6.570 Durchstechflaschen á 1.000 E)
Humanplasma-protein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®) 50–100 E/kg KG 1–2 x täglich bis 3 x wöchentlich	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)	156,4–365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 3.090–6.180 E Verabreicht: 3.500–6.500 E ^e	Kalkulatorisch: 3.090–12.360 E Verabreicht: 3.500–13.000 E ^e	547.400–4.745.000 E (469,2–4.380 Durchstechflaschen á 1.000 E und 156,5–730 Durchstechflaschen á 500 E)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
				(36 Durchstechflaschen á 1.000 E und 1 Durchstechflasche á 500 E)	(312 Durchstechflaschen á 1.000 E und 1–2 Durchstechflaschen á 500 E)	
Faktor VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) 90 µg/kg KG 1 x täglich	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 7,7 mg Verabreicht: 8 mg ^e (1 Durchstechflasche á 8 mg)	Kalkulatorisch: 7,7 mg Verabreicht: 8 mg ^e (1 Durchstechflasche á 8 mg)	2.920 mg (365 Durchstechflaschen á 8 mg)
Faktor VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) 90 µg/kg KG 1 x täglich	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)	365	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 5,6 mg Verabreicht: 6 mg ^e (1 Durchstechflasche á 5 mg und 1 Durchstechflasche á 1 mg)	Kalkulatorisch: 5,6 mg Verabreicht: 6 mg ^e (1 Durchstechflasche á 5 mg und 1 Durchstechflasche á 1 mg)	2.190 mg (365 Durchstechflaschen á 5 mg und 365 Durchstechflaschen á 1 mg)
Rekombinante Faktorpräparate						
Albutrepenonacog alfa (IDELVION) 35–50 E/kg KG 1 x wöchentlich ^e	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	52,1	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 4.246,9– 128.086,8 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	221.607,1– 6.687.321,4 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 250 E, 500 E)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
				Verabreicht: 4.250,0–128.250,0 E		und 3.500 E bis je 52,1 Durchstechflaschen á 250 E und 2000 E sowie 1.77,1 Durchstechflaschen á 3.500 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 3.058,9–92.258,3 E Verabreicht: 3.250,0–92.500,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	169.464,3–4.823.214,3 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 250 E, 1.000 E und 2.000 E bis je 52,1 Durchstechflaschen á 500 E und 1.000 E sowie 1355,7 Durchstechflaschen á 3.500 E)
Nonacog alfa (BeneFIX®) 40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	91,3–121,7	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 4.853,6–102.469,4 E Verabreicht: 5.000,0–102.500,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	456.250,0–12.470.833,3 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 2.000 E und 3.000 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 4136,7 Durchstechflaschen á 3.000 E)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 3.495,9–73.806,6 E Verabreicht: 3.500,0–74.000,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	319.375,0–9.003.333,3 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 3.000 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 2.000 E und 2.920,0 Durchstechflaschen á 3.000 E)
Nonacog gamma (RIXUBIS) 40–60 E/kg KG alle 3–4 Tage	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	91,3–121,7	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 4.853,6–153.704,1 E Verabreicht: 5.000,0–153.750,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	456.250,0–18.706.250,0 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 2.000 E und 3.000 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 250 E und 500 E sowie 6205,0 Durchstechflaschen á 3.000 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 3.495,9–110.710,0 E Verabreicht: 3.500,0–110.750,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	319.375,0–13.474.583,3 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 3.000 E bis je

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
						121,7 Durchstechflaschen á 250 E, 500 E und 2.000 E sowie 4380,0 Durchstechflaschen á 3.000 E)
Nocacog beta pegol (Refixia [®]) 40 E/kg KG 1 x wöchentlich	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	52,1	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 4.853,6– 102.469,4 E Verabreicht: 5.000,0– 102.500,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	260.714,3– 5.344.642,9 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 E und 3.000 E bis 52,1 Durchstechflaschen á 500 E und 1.772,9 Durchstechflaschen á 3.000 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 3.495,9– 73.806,6 E Verabreicht: 3.500,0– 74.000,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	182.500,0– 3.858.571,4 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 500 E und 3.000 E bis 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 E und 1.251,4 Durchstechflaschen á 3.000 E)
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX) Behandlungsregime zu Beginn:	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	36,5–52,1	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 6.067,0– 256.173,5 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	325.892,9– 9.353.125,0 E

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
50 E/kg KG 1 x wöchentlich oder 100 E/kg KG alle 10 Tage				Verabreicht: 6.250,0–256.250,0 E		(52,1 Durchstechflaschen á 250 E und 104,3 Durchstechflaschen á 3.000 E bis je 36,5 Durchstechflaschen á 250 E und 1.000 E und 3.102,5 Durchstechflaschen á 3.000 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 4.369,9–184.516,6 E Verabreicht: 4.500,0–184.750,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	234.642,9–6.743.375,0 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 500 E, 1.000 E und 3.000 E bis je 36,5 Durchstechflaschen á 250 E, 500 E und 1.000 E sowie 2.226,5 Durchstechflaschen á 3.000 E)
Humanplasmatische Faktorpräparate						
Faktor IX Präparat (AlphaNine®) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	91,3–121,7	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 2.426,8–102.469,4 E Verabreicht: 2.500,0–102.500,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	228.125,0–12.470.833,3 E (91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
						121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 12.410,0 Durchstechflaschen á 1.000 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 1.748,0–73.806,6 E Verabreicht: 2.000,0–74.000,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	182.500,0–9.003.333,3 E (182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 9.003,3 Durchstechflaschen á 1.000 E)
Faktor IX Präparat (OCTANINE® F) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	91,3–121,7	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 2.426,8–102.469,4 E Verabreicht: 2.500,0–102.500,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	228.125,0–12.470.833,3 E (91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 12.410,0 Durchstechflaschen á 1.000 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 1.748,0–73.806,6 E Verabreicht: 2.000,0–74.000,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	182.500,0–9.003.333,3 E (182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
						9.003,3 Durchstechflaschen á 1.000 E)
Faktor IX Präparat (Haemonine®) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	91,3–121,7	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 2.426,8–102.469,4 E Verabreicht: 2.500,0–102.500,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	228.125,0–12.470.833,3 E (91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 12.410,0 Durchstechflaschen á 1.000 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 1.748,0–73.806,6 E Verabreicht: 2.000,0–74.000,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	182.500,0–9.003.333,3 E (182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 9.003,3 Durchstechflaschen á 1.000 E)
Faktor IX Präparat (IMMUNINE) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	91,3–121,7	Nicht relevant	Kalkulatorisch: 2.426,8–102.469,4 E Verabreicht: 3.000,0–102.600,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	273.750,0–12.483.000,0 E (91,3 Durchstechflaschen á 600 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.200 E bis

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
						121,7 Durchstechflaschen á 600 E und 10.341,7 Durchstechflaschen á 1.200 E)
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)		Nicht relevant	Kalkulatorisch: 1.748,0–73.806,6 E Verabreicht: 1.800,0–74.400,0 E	Entspricht dem Verbrauch pro Gabe	164.250,0–9.052.000,0 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 600 E und 1.200 E bis 7.543,3 Durchstechflaschen á 1.200 E)
Bedarfsbehandlung						
Bypassing-Präparate						
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®) leichte bis mittelschwere Blutung 50–75 E/kg KG in 12-Stunden-Intervallen	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	patientenindividuell	25,3 ^f	Kalkulatorisch: 4.290–6.435 E Verabreicht: 4.500–6.500 E ^e (4–6 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E)	Verabreicht pro Blutungsereignis: 4.500–19.500 E ^e (1–3 Gaben pro Blutungsereignis)	113.850–493.350 E (101,2–455,4 Durchstechflaschen á 1.000 E und 25,3–75,9 Durchstechflaschen á 500 E)
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)	patientenindividuell	25,3 ^f	Kalkulatorisch: 3.090–4.635 E Verabreicht:	Verabreicht pro Blutungsereignis: 3.500–15.000 E ^e	88.550–379.500 E

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
(FEIBA [®]) leichte bis mittelschwere Blutung 50–75 E/kg KG in 12-Stunden-Intervallen				3.500–5.000 E ^e (3–5 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E)	(1–3 Gaben pro Blutungsereignis)	(75,9–379,5 Durchstechflaschen á 1.000 E und 25,3–75,9 Durchstechflaschen á 500 E)
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA [®]) schwere Blutung bzw. Weichteilblutung bzw. Schleimhautblutung 100 E/kg KG in 12-Stunden-Intervallen bzw. 50 E/kg KG in 6-Stunden-Intervallen	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	patientenindividuell	3,4 ^f	Kalkulatorisch: 4.290–8.580 E Verabreicht: 4.500–9.000 E ^e (4 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E bis 9 Durchstechflaschen à 1000 E)	Verabreicht pro Blutungsereignis: 18.000–45.000 E ^e (4–5 Gaben pro Blutungsereignis)	61.200–153.000 E (54,4–136 Durchstechflaschen á 1.000 E und 13,6 Durchstechflaschen á 500 E bis 153 Durchstechflaschen á 1.000 E)
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA [®]) schwere Blutung bzw. Weichteilblutung bzw. Schleimhautblutung 100 E/kg KG in 12-Stunden-Intervallen bzw. 50 E/kg KG in 6-Stunden-Intervallen	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)	patientenindividuell	3,4 ^f	Kalkulatorisch: 3.090–6.180 E Verabreicht: 3.500–6.500 E ^e (3–6 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E)	Verabreicht pro Blutungsereignis: 14.000–32.500 E ^e (4–5 Gaben pro Blutungsereignis)	47.600–110.500 E (40,8–102 Durchstechflaschen á 1.000 E und 13,6–17 Durchstechflaschen á 500 E)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) ^h leichte bis mittelschwere Blutung 2–3 Injektionen á 90 µg/kg KG bzw. einmalig 270 µg/kg KG	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	patientenindividuell	21,2 ^g	Kalkulatorisch: 7,7–23,2 mg Verabreicht: 8,0–24,0 mg ⁱ	Verabreicht pro Blutungsereignis: 16,0–24,0 mg ⁱ (Heimselfstbehandlung) (2–3 Durchstechflaschen á 8 mg)	339,2–508,8 mg (42,4–63,6 Durchstechflaschen á 8 mg)
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) ^h leichte bis mittelschwere Blutung 2–3 Injektionen á 90 µg/kg KG bzw. einmalig 270 µg/kg KG	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)	patientenindividuell	21,2 ^g	Kalkulatorisch: 5,6–16,7 mg Verabreicht: 6,0–17,0 mg ⁱ	Verabreicht pro Blutungsereignis: 12,0–17,0 mg ⁱ (Heimselfstbehandlung) (1–2 Durchstechflaschen á 8 mg und 2 Durchstechflaschen á 2 mg oder 1 Durchstechflasche á 1 mg)	254,4–360,4 mg (21,2–42,4 Durchstechflaschen á 8 mg und 42,4 Durchstechflaschen á 2 mg oder 21,2 Durchstechflaschen á 1 mg)
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) ^h schwere Blutung 90 µg/kg KG in 2- bis 12-Stunden-Intervallen	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	patientenindividuell	2,8 ^g	Kalkulatorisch: 7,7 mg Verabreicht: 8,0 mg ⁱ	Verabreicht pro Blutungsereignis: 896,0 mg ^j (3-wöchige Behandlung)	2.508,8 mg (313,6 Durchstechflaschen á 8 mg)
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) ^h schwere Blutung	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)	patientenindividuell	2,8 ^g	Kalkulatorisch: 5,6 mg Verabreicht:	Verabreicht pro Blutungsereignis: 672,0 mg ^j	1.881,6 mg (313,6 Durchstechflaschen á 5 mg und

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
90 µg/kg KG in 2- bis 12-Stunden-Intervallen				6,0 mg ⁱ	(3-wöchige Behandlung)	313,6 Durchstechflaschen á 1 mg)
Rekombinante Faktorpräparate						
Bedarfs-behandlung mit rekombinanten (IDELVION, BeneFIX®, RI-XUBIS, Refixia®, ALPROLIX) oder human-plasmatischen (AlphaNine®, OCTANINE® F, Haemonine®, IMMUNINE) Faktorpräparaten	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell in Abhängigkeit von: • Blutungsrate • Blutungsschwere • Inhibitor-Titer				
	HBwI-Patienten (ab 12–<18 Jahre)					
HBwI: Hämophilie B 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 [22, 23].						
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 (FEIBA® bzw. NovoSeven®) nach wirtschaftlichster Stückelung angegeben.						
c: Die Loading-Dosis von einmalig 1 mg/kg KG zu Behandlungsbeginn, sowie eine sich anschließenden Initiierungs-Dosis über 4 Wochen von 0,2 mg/kg KG 1 x täglich entsprechend der Fachinformation wird nicht berücksichtigt [2].						
d: Der durchschnittliche Verbrauch pro Gabe wird mit dem 300 mg-Pen berechnet, um die wirtschaftlichste Stückelung zu berücksichtigen. 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. Bedingt durch die Dosierungsschritte der Pens von						

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Annahme Annual Bleeding Rate	Durchschnittlicher Verbrauch pro Gabe ^a	Durchschnittlicher Verbrauch pro Behandlungstag (Routineprophylaxe) bzw. pro Blutungsereignis (Bedarf)	Durchschnittlicher Jahresverbrauch pro Patient ^b
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: Für die Kalkulation des tatsächlichen bzw. verabreichten Verbrauchs ist ein Verwurf zu berücksichtigen, da FEIBA® in Durchstechflaschen mit den Wirkstärken 500 E und 1.000 E vertrieben wird. f: In einer Untersuchung von Antunes et al. zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter FEIBA® eine Rate jährlicher Blutungsereignisse von 28,7 pro Patient, wobei für 88 % (entspricht 25,3 jährlichen Blutungen) der Blutungsereignisse eine Hämostase innerhalb von 1–3 Infusionen erzielt wurde und für 12 % (entspricht 3,4 jährlichen Blutungen) 4 oder mehr Infusionen benötigt wurden [24]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 25,3 der jährlichen Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit FEIBA® als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 3,4 der jährlichen Blutungen als schwer. g: In einer Untersuchung von Shapiro et al. zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter NovoSeven® eine historische mediane jährliche Blutungsrate von 24,0 pro Patient [25]. 88,5 % (entspricht 21,2 jährlichen Blutungen) können mittels NovoSeven® im Rahmen einer Heimselbstbehandlung behandelt werden, für 11,5 % (entspricht 2,8 jährlichen Blutungen) ist eine längere Behandlungsdauer notwendig [26]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 21,2 jährliche Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit NovoSeven® als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 2,8 der jährlichen Blutungen als schwer. h: Eine einmalige Initial-Dosis von 90 µg/kg KG entsprechend der Fachinformation wird nicht berücksichtigt [4]. i: Für die Kalkulation des tatsächlichen bzw. verabreichten Verbrauchs ist ein Verwurf zu berücksichtigen, da NovoSeven® in Durchstechflaschen mit den Wirkstärken 1, 2, 5 und 8 mg vertrieben wird. j: Laut Fachinformation soll die Behandlung einer schweren Blutung mit NovoSeven® zu Beginn in Abständen von 2 Stunden erfolgen, bis sich eine klinische Besserung zeigt. Falls eine Fortführung der Therapie angezeigt ist, können die Behandlungsintervalle für 1–2 Tage auf 3 Stunden, anschließend dann sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden [4]. Die detaillierte Herleitung des Verbrauchs von NovoSeven® bei einem schweren Blutungsereignis ist in Tabelle 3-13 dargestellt.						

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 FEIBA® und NovoSeven® als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung pro Gabe und Behandlungstag bzw. pro Blutungsereignis angegeben. FEIBA® wird vertrieben als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 E und 1000 E. NovoSeven® wird vertrieben als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 1 mg, 2 mg, 5 mg und 8 mg. Für die vorliegende Berechnung wird die wirtschaftlichste Stückelung berücksichtigt.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patienten wird für die Routineprophylaxe mit rekombinanten und humanplasmatischen Faktorpräparaten als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung pro Gabe angegeben.

Herleitung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Gabe und Behandlungstag

Sowohl für Concizumab als auch FEIBA®, NovoSeven® und die Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten erfolgt die Dosierung nach Körpergewicht. Zur Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Gabe wird das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit HBwI als Berechnungsgrundlage verwendet. Dieses Vorgehen entspricht dem Vorgehen in früheren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der Hämophilie [27, 28]. 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 zum durchschnittlichen Körpergewicht männlicher Kinder, Jugendlicher und Erwachsener – veröffentlicht im Mikrozensus aus dem Jahr 2021 beschränken sich auf Aussagen zu den Altersgruppen ab 18 Jahren, sodass keine Aussage 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 [23]. 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 [22]. Das mittlere Körpergewicht von männlichen Kindern und Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahre beträgt somit 61,8 kg.

Zu bewertendes Arzneimittel

Concizumab (Alhemo®) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von Concizumab ist für die Erhaltungstherapie eine Dosierung von 0,15–0,25 mg/kg Körpergewicht 1 x täglich vorgesehen [2].

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 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 haben 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

Routineprophylaxe

FEIBA® (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von FEIBA® wird bei der Blutungsprophylaxe zwischen Patienten, bei denen eine Immuntoleranztherapie (ITT) gescheitert ist oder nicht in Betracht gezogen werden kann, und Patienten, die mit einer ITT behandelt werden, unterschieden. Für Patienten, die keine ITT erhalten, wird eine Dosis von 50–100 E/kg Körpergewicht 3 x wöchentlich empfohlen. Die Dosis darf bis auf 100 E/kg Körpergewicht 1 x täglich gesteigert werden, wenn der Patient weiterhin blutet oder ggf. auch allmählich gesenkt werden. Für Patienten unter ITT ist hingegen eine Dosis von 50–100 E/kg Körpergewicht 1–2 x täglich empfohlen, bis der FIX-Inhibitor auf < 2 B.E. reduziert wurde [3].

Daher resultiert für **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Gabe von 4.290–8.580 E. FEIBA® wird in Durchstechflaschen zu 500 E und 1000 E vertrieben. Dementsprechend ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe von 4.500–9.000 E sowie 4.500–18.000 E pro Behandlungstag. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen á 1.000 E und einer Durchstechflasche á 500 E bis 9 Durchstechflaschen á

1.000 E pro Gabe bzw. 4 Durchstechflaschen á 1.000 E und 1 Durchstechflasche á 500 E bis 18 Durchstechflaschen á 1.000 E pro Behandlungstag.

Für **Jugendliche ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,8 kg ergibt sich ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Gabe von 3.090–6.180 E pro Gabe. Basierend auf der Verfügbarkeit von FEIBA® in Durchstechflaschen zu 500 E und 1.000 E ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe von 3.500–6.500 E sowie 3.500–13.000 E pro Behandlungstag. Dies entspricht 3–6 Durchstechflaschen á 1.000 E und einer Durchstechflasche á 500 E pro Gabe bzw. 3–12 Durchstechflaschen á 1.000 E und 1–2 Durchstechflaschen á 500 E pro Behandlungstag.

NovoSeven® (Routineprophylaxe)

Angaben zum Behandlungsmodus für eine Routineprophylaxe mit NovoSeven® (Off-label-Use) wurden den Fachinformationen aus den Ländern Argentinien, Australien und Kolumbien sowie einer vorübergehenden Empfehlung zur Anwendung aus Frankreich (Recommendation for Temporary Use; RTU) entnommen [5-8]. Da die Fachinformationen aus Argentinien und Kolumbien ausschließlich in spanischer Sprache vorliegen, wurde zusätzlich eine englische Zusammenfassung der Angaben zur Routineprophylaxe aus den Fachinformationen beigelegt [9]. Die genannten Quellen empfehlen für die Prophylaxe bei Patienten mit HBwI und einer hohen Blutungsfrequenz, definiert als vier oder mehr Blutungsepisoden pro Monat, mehrheitlich eine tägliche Dosis von 90 µg pro Kilogramm Körpergewicht für einen Zeitraum von 3 Monaten. Definitionsgemäß wird unter einer Routineprophylaxe eine dauerhafte Behandlung verstanden, sodass für die Behandlungsdauer im Rahmen eines Off-label-Use rechnerisch ein Jahr zugrunde gelegt wird.

Entsprechend resultiert für **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Gabe von 7,7 mg. NovoSeven® wird in Durchstechflaschen mit 1 mg, 2 mg, 5 mg sowie 8 mg vertrieben. Dementsprechend ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe von 8 mg pro Behandlungstag. Dies entspricht 1 Durchstechflasche á 8 mg pro Behandlungstag.

Für **Jugendliche ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,8 kg ergibt sich ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Gabe von 5,6 mg. Basierend auf der Verfügbarkeit von NovoSeven® in Durchstechflaschen zu 1 mg, 2 mg, 5 mg sowie 8 mg ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe von 6 mg pro Behandlungstag. Dies entspricht einer Durchstechflasche á 5 mg und einer Durchstechflasche á 1 mg pro Behandlungstag.

Rekombinante und humanplasmatische Faktorpräparate (Routineprophylaxe)

Rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate sind für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen der Hämophilie B zugelassen [10-18]. Bei Patienten mit Inhibitoren ist zu beachten, dass Inhibitoren den FIX beeinträchtigen oder neutralisieren. Dies geschieht über Bindung des FIX, wodurch dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird [20]. Entsprechend ist für HBwI-Patienten

aufgrund der beeinträchtigenden bzw. neutralisierenden Funktion des Inhibitors eine höhere Dosierung für die Routineprophylaxe erforderlich.

1 BE ist dabei definiert als die Inhibitormenge in einer Plasmaprobe, die nach einer 2-stündigen Inkubation bei 37 °C zu einer Faktorrestaktivität von 50 % führt. Entsprechend führt ein Anstieg des Inhibitor-Titers um eine BE zu einer zusätzlichen Reduktion der Faktoraktivität um 50 % [20, 29]. Demzufolge muss für jeden Anstieg des Inhibitor-Titers um 1 BE die verabreichte Menge an Faktorpräparat verdoppelt werden, um die gleiche Wirksamkeit zu erzielen.

Die Behandlung mit FIX-Konzentraten bei HBwI wird von der Fachgesellschaft für Patienten mit HBwI nur eingeschränkt empfohlen: „(Nur) bei Patienten ohne anaphylaktische Reaktion mit Inhibitor-Titer < 5 BE kann eine Prophylaxe (Behandlung) mit Faktorkonzentrat versucht werden“ [30]. Entsprechend wird zur Berechnung des Verbrauchs von Faktorpräparaten für Patienten mit HBwI im vorliegenden Dossier eine Spanne des Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE berücksichtigt. Die gemäß Fachinformation zu verabreichende Dosis je Präparat wird zur Ermittlung der Verbrauchsspanne bei Patienten mit Inhibitoren in der Untergrenze mit $2^{0,5}$ bzw. in der Obergrenze mit $2^{4,9}$ multipliziert.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von IDELVION ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 30,0–50,0 E/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich vorgesehen. Manche Patienten, die auf ein einmal wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 E./kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Da letztere Dosierung gemäß dem Wortlaut der Fachinformation nicht regelhaft angewendet wird, wurde sie für die Herleitung des Verbrauchs und die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. [10]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 49,5–1492,9 E/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich.

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 4.246,9–128.086,8 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von IDELVION resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 4.250,0–128.250,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 3.058,9–92.258,3 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von IDELVION, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 3.250,0–92.500,0 E.

Nonacog alfa (BeneFIX®) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von BeneFIX® ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 40 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [11]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 56,6–1194,3 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage.

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 4.853,6–102.469,4 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von BeneFIX®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 5.000,0–102.500,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 3.495,9–73.806,6 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von BeneFIX®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 3.500,0–74.000,0 E.

Nonacog gamma (RIXUBIS) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von RIXUBIS ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 40,0–60,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [12]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 56,6–1.791,4 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage.

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 4.853,6–153.704,1 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von RIXUBIS, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 5.000,0–153.750,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 3.495,9–110.710,0 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von RIXUBIS, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 3.500,0–110.750,0 E.

Nocacog beta pegol (Refixia®) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von Refixia® ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 40,0 E/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich vorgesehen [13]. Für Patienten mit Inhibitoren

ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 56,6–1194,3 E/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich.

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 4.853,6–102.469,4 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Refixia®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 5.000,0–102.500,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 3.495,9–73.806,6 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Refixia®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 3.500,0–74.000,0 E.

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von ALPROLIX ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 50,0 E/kg Körpergewicht 1x wöchentlich oder 100,0 E/kg Körpergewicht alle zehn Tage vorgesehen [14]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 70,7–2985,7 E/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich bzw. alle zehn Tage.

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 6.067,0–256.173,5 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von ALPROLIX, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 6.250,0–256.250,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 4.369,9–184.516,6 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von ALPROLIX, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 4.500,0–184.750,0 E.

Faktor IX Präparat (AlphaNine®) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von AlphaNine® ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [15]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 28,3–1194,3 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage.

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 2.426,8–102.469,4 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von AlphaNine[®], resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2.500,0–102.500,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 1.748,0–73.806,6 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von AlphaNine[®], resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2.000,0–74.000,0 E.

Faktor IX Präparat (OCTANINE[®] F) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von OCTANINE[®] F ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [16]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 28,3–1194,3 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage.

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 2.426,8–102.469,4 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von OCTANINE[®] F, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2.500,0–102.500,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 1.748,0–73.806,6 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von OCTANINE[®] F resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2.000,0–74.000,0 E.

Faktor IX Präparat (Haemonine[®]) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von Haemonine[®] ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [17]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 28,3–1194,3 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage.

Daher resultiert für **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Gabe und damit pro Behand-

lungstag von 2.426,8–102.469,4 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Haemonine[®], resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2.500,0–102.500,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 1.748,0–73.806,6 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Haemonine[®], resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 2.000,0–74.000,0 E.

Faktor IX Präparat (IMMUNINE) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation von IMMUNINE ist für die Blutungsprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [18, 19]. Für Patienten mit Inhibitoren ergibt sich unter Berücksichtigung eines Inhibitor-Titers von 0,5–4,9 BE für die Blutungsprophylaxe entsprechend eine Dosierung von 28,3–1194,3 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage.

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 2.426,8–102.469,4 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von IMMUNINE, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 3.000,0–102.600,0 E.

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg haben dagegen einen durchschnittlichen theoretischen Verbrauch pro Gabe und damit pro Behandlungstag von 1.748,0–73.806,6 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von IMMUNINE, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe und Behandlungstag von 1.800,0–74.400,0 E.

Bedarfsbehandlung

FEIBA[®] (Bedarfsbehandlung)

Entsprechend der Fachinformation von FEIBA[®] wird für die Bedarfsbehandlung **leichter bis mittelschwerer Blutungen** (z. B. Gelenk- und Muskelblutungen) eine Dosis von 50–75 E/kg Körpergewicht in 12-Stunden-Intervallen empfohlen. **Schleimhautblutungen** sind mit einer Dosis von 50 E/kg Körpergewicht in 6-Stunden-Intervallen zu behandeln. Für **Weichteilblutungen und schwere Blutungen** wird eine Dosis von 100 E/kg Körpergewicht in 12-Stunden-Intervallen empfohlen. Als allgemeine Richtlinie wird eine Dosis von 50–100 E FEIBA[®] pro kg Körpergewicht empfohlen. Es sollte jedoch eine Einzeldosis von 100 E/kg Körpergewicht und eine Tagesdosis von 200 E/kg Körpergewicht nicht überschritten werden, es sei denn, die

Anwendung von höheren Dosen ist durch die Schwere der Blutung erforderlich und gerechtfertigt [3].

Daher resultiert für **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg ein theoretischer Verbrauch pro Gabe von 4.290 E–6.435 E bei leichten bis mittelschweren Blutungen und 4.290 E–8.580 E bei schweren Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen. Basierend auf der Verfügbarkeit von FEIBA® in Durchstechflaschen zu 500 E und 1000 E ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Gabe von 4.500–6.500 E FEIBA® bei leichten bis mittelschweren Blutungen und 4.500–9.000 E FEIBA® bei schweren Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen. Dies entspricht 4–6 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E pro Gabe bei leichten bis mittelschweren Blutungen und 4 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E bis 9 Durchstechflaschen à 1000 E pro Gabe bei schweren Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen.

In einer Untersuchung von Antunes et al. [24] zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter FEIBA®, dass für 88 % der Blutungsereignisse innerhalb von 1–3 Infusionen eine Hämostase erzielt wird. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlungsdauer bei leichten bis mittelschweren Blutungen 1–3 Gaben bzw. Infusionen beträgt. Basierend auf dieser Annahme benötigen **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem Durchschnittsgewicht von 85,8 kg 4.500 E–19.500 E (entspricht 1–3 Infusionen á 4.500–6.500 E) pro leichtem bis mittelschwerem Blutungsereignis. Hierbei ist der Verwurf pro Gabe bereits berücksichtigt.

In den verbleibenden 12 % der Blutungsereignissen werden nach Antunes et al. 4 oder mehr Infusionen benötigt, um eine Hämostase zu erzielen [24]. Es kann angenommen werden, dass diese Blutungsereignisse insbesondere auf schwere Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen zurückgeführt werden können. Im Rahmen der Bedarfsbehandlung unter FEIBA® können bis zu fünf Gaben FEIBA® benötigt werden, um eine Hämostase zu erzielen [31]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlungsdauer schwere Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen 4–5 Gaben bzw. Infusionen beträgt. Basierend auf dieser Annahme benötigen **Erwachsenen ab 18 Jahren** mit einem Durchschnittsgewicht von 85,8 kg 18.000–45.000 E (entspricht 4–5 Infusionen á 4.500–9.000 E) pro schwerem Blutungsereignis. Hierbei ist der Verwurf pro Gabe bereits berücksichtigt.

Entsprechend resultiert für **Jugendliche ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,8 kg ein theoretischer Verbrauch pro Gabe von 3.090–4.635 E bei leichten bis mittelschweren Blutungen und 3.090–6.180 E bei schweren Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen. Basierend auf der Verfügbarkeit von FEIBA® in Durchstechflaschen zu 500 E und 1000 E ergibt sich bei Jugendlichen ab 12 Jahren ein verabreichter Verbrauch von 3.500–5.000 E für leichte bis mittelschwere Blutungen und 3.500–6.500 E bei schweren Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen. Dies entspricht einem verabreichten Verbrauch von 3–5 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E pro Gabe bei leichten bis mittelschweren Blutungen und 3–6 Durchstechflaschen à 1000 E sowie 1 Durchstechflasche à 500 E pro Gabe.

Entsprechend der Annahmen basierend auf der Untersuchung von Antunes et al. zur Bedarfsbehandlung unter FEIBA® wird für Jugendliche ab 12 Jahren ebenfalls angenommen, dass für leichte bis mittelschwere Blutungen eine Hämostase mit 1–3 Infusionen erzielt werden kann. Basierend auf dieser Annahme benötigen **Jugendliche ab 12 Jahren** mit einem Durchschnittsgewicht von 61,8 kg 3.500–15.000 E (entspricht 1–2 Infusionen á 3.500–5.000 E) pro leichtem bis mittelschwerem Blutungsereignis. Hierbei ist der Verwurf pro Gabe bereits berücksichtigt.

Auch für schwere Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen wird entsprechend der Untersuchung von Antunes et al. angenommen, dass 4–5 Gaben bzw. Infusionen zur Erzielung einer Hämostase notwendig sind. Basierend auf dieser Annahme benötigen **Jugendliche ab 12 Jahren** mit einem Durchschnittsgewicht von 61,8 kg von 14.000–32.500 E (entspricht 4–5 Infusionen á 3.500–6.500 E) pro schwerem Blutungsereignis. Hierbei ist der Verwurf pro Gabe bereits berücksichtigt.

NovoSeven® (Bedarfsbehandlung)

Entsprechend der Fachinformation sollte NovoSeven® so früh wie möglich nach dem Beginn einer Blutung verabreicht werden. Es wird eine Initialdosis von 90 µg/kg Körpergewicht als intravenöse Bolusinjektion empfohlen. Nach dieser Initialdosis von NovoSeven® können weitere Injektionen erforderlich sein. Die Dauer der Behandlung sowie die Intervalle zwischen den Injektionen sind abhängig vom Schweregrad der Blutung. Für die Berechnung des Verbrauchs pro Gabe bzw. Tag wird die einmalige Initialdosis von 90 µg/kg Körpergewicht nicht berücksichtigt. Für **leichte bis mittelschwere Blutungen** wird eine Dosis von mit 2 bis 3 Injektionen von 90 µg/kg Körpergewicht in 3-Stunden-Intervallen bzw. einmalig 270 µg/kg Körpergewicht (Heimselfstbehandlung) empfohlen. Pro Behandlungstag ist somit für leichte bis mittelschwere Blutungen ein durchschnittlicher Verbrauch von 180–270 µg/kg Körpergewicht notwendig. Die Dauer der Heimselfstbehandlung sollte 24 Stunden nicht überschreiten. Eine weitergehende Heimselfstbehandlung kann nur nach Rücksprache mit dem Hämophiliezentrum in Betracht gezogen werden. Auch für **schwere Blutungen** wird als Richtwert eine initiale Dosierung von 90 µg/kg Körpergewicht empfohlen. Die Dosierung der Behandlung von schweren Blutungsereignissen richtet sich nach Typ und Schweregrad der Blutung. Die Behandlungen sollten zu Beginn in Abständen von 2 Stunden erfolgen, bis sich eine klinische Besserung zeigt. Falls eine Fortführung der Therapie angezeigt ist, können die Behandlungsintervalle für 1–2 Tage auf 3 Stunden, anschließend dann sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden. Die Therapie einer schweren Blutung kann 2–3 Wochen betragen, falls klinisch angezeigt, auch länger. [4]

Daher resultiert für **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg ein theoretischer Verbrauch pro Gabe von 7,7–23,2 mg bei leichten und mittleren Blutungen. Für die Dosierung stehen Durchstechflaschen mit 1, 2, 5 sowie 8 mg zur Verfügung. Somit ergibt sich für Erwachsene ein verabreichter Verbrauch von 8–24 mg pro Gabe und 16–24 mg pro Behandlungstag. Dies entspricht 1–3 Durchstechflaschen á 8 mg pro Gabe bzw. 2–3 Durchstechflaschen á 8 mg pro Behandlungstag.

Diverse Studien weisen auf eine konsistent hohe Blutungskontrollrate von rFVIIa bzw. NovoSeven® im Rahmen einer Bedarfsbehandlung hin [26, 32-34]. So werden für ca. 90 % aller Blutungsereignisse mit 1–4 Injektionen (in Abhängigkeit der Dosis) innerhalb von 1–2 Tagen eine Hämostase erzielt [26]. Für die Herleitung des Verbrauchs pro Gabe bei leichten und mittelschweren Blutungsereignissen kann dementsprechend der Behandlungsmodus einer Heimselbstbehandlung entsprechend Fachinformation herangezogen werden. Hierbei sind entweder 2–3 Gaben á 90 µg/kg Körpergewicht oder eine 1–malige Gabe von 270 µg/kg Körpergewicht vorgesehen. Basierend auf dieser Annahme benötigen **Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg 16–24 mg pro leichtem oder mittlerem Blutungsereignissen.

Für schwere Blutungen ist laut Fachinformation eine initiale Dosierung von 90 µg/kg Körpergewicht anzuwenden. Zu Beginn findet die Behandlung schwerer Blutungen in Abständen von 2 Stunden statt, bis sich eine klinische Besserung zeigt. Falls eine Fortführung der Therapie angezeigt ist, können die Behandlungsintervalle für 1–2 Tage auf 3 Stunden, anschließend dann sukzessive auf 4, 6, 8 oder 12 Stunden verlängert werden. Die Therapie einer schweren Blutung kann 2–3 Wochen betragen, falls klinisch angezeigt, auch länger [4]. Basierend auf einer Dosis 90 µg/kg Körpergewicht pro Gabe ergeben sich somit für die Bedarfsbehandlung schwerer Blutungen mit NovoSeven® **für Erwachsene ab 18 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg zwischen 15,4 mg pro Behandlungstag bei der Applikation in einem 12-Stunden-Intervall und 92,4 mg pro Behandlungstag bei der Applikation in einem 2-Stunden-Intervall. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Dosierungsintervalle zur Behandlung schwerer Blutungen benötigen Erwachsene ab 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg somit 896,0 mg pro schwerem Blutungsereignis (Tabelle 3-13).

Entsprechend resultiert für **Jugendliche ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,8 kg ein theoretischer Verbrauch pro Gabe von 5,6–16,7 mg bei leichten und mittleren Blutungen. Basierend auf der Verfügbarkeit von Durchstechflaschen in den Dosierungen 1 mg, 2 mg, 5 mg und 8 mg ergibt sich für Jugendliche ab 12 Jahren ein verabreichter Verbrauch von 6–17 mg pro Gabe und 12–17 mg pro Behandlungstag. Dies entspricht einem verabreichten Verbrauch von 1–2 Durchstechflaschen á 8 mg und 2 Durchstechflaschen á 2 mg oder 1 Durchstechflasche á 1 mg pro Behandlungstag für jugendliche Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 61,8 kg.

Entsprechend der Annahmen basierend auf Shima et al. [26] wird auch für **Jugendliche ab 12 Jahren** zur Herleitung des Verbrauchs pro Gabe bei leichten und mittelschweren Blutungsereignissen der Behandlungsmodus der Heimselbstbehandlung herangezogen. Hierbei sind, wie bei Erwachsenen ab 18 Jahren, entweder 2–3 Gaben á 90 µg/kg KG oder eine 1–malige Gabe von 270 µg/kg KG vorgesehen. Basierend auf der Annahme einer Heimselbstbehandlung benötigen **Jugendliche ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,8 kg 12–17 mg pro leichtem oder mittlerem Blutungsereignissen.

Für schweren Blutungen erfolgt die Dosierung für **Jugendliche ab 12 Jahren** ebenso wie für Erwachsene ab 18 Jahren. Basierend auf einer Dosis 90 µg/kg Körpergewicht pro Gabe ergeben sich somit für die Bedarfsbehandlung schwerer Blutungen mit NovoSeven® für Jugendliche ab

12 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,8 kg 11,1 mg pro Behandlungstag bei der Applikation in einem 12-Stunden-Intervall und 66,7 mg pro Behandlungstag in einem 2-Stunden-Intervall. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Dosierungsintervalle zur Behandlung schwerer Blutungen benötigen Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 61,8 kg somit 672,0 mg pro schwerem Blutungsereignis (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Verbrauch nach angenommenem Behandlungsintervall pro Patient pro Behandlungstag und Blutungsereignis (Bedarfsbehandlung mit NovoSeven® bei schweren Blutungsereignissen)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsintervall	Mittlerer Verbrauch pro Tag in mg	Verbrauch pro Blutungsereignis
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) ^a Bedarfsbehandlung bei schwerer Blutung 90 µg/kg KG in 2- bis 12-Stunden-Intervallen	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	2-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 92,4 Verabreicht: 96,0 ^b	896,0 mg ^c (inkl. Verwurf)
		3-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 61,6 Verabreicht: 64,0 ^b	
		4-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 46,2 Verabreicht: 48,0 ^b	
		6-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 30,8 Verabreicht: 32,0 ^b	
		8-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 23,1 Verabreicht: 24,0 ^b	
		12-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 15,4 Verabreicht: 16,0 ^b	
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®) ^a Bedarfsbehandlung bei schwerer Blutung 90 µg/kg KG in 2- bis 12-Stunden-Intervallen	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	2-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 66,7 Verabreicht: 72,0 ^b	672,0 mg ^c (inkl. Verwurf)
		3-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 44,5 Verabreicht: 48,0 ^b	
		4-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 33,4 Verabreicht:	

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungsinter- vall	Mittlerer Ver- brauch pro Tag in mg	Verbrauch pro Blutungsereignis
			36,0 ^b	
		6-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 22,2 Verabreicht: 24,0 ^b	
		8-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 16,7 Verabreicht: 18,0 ^b	
		12-Stunden-Intervall	Kalkulatorisch: 11,1 Verabreicht: 12,0 ^b	

a: Nichtberücksichtigung einer Initial-Dosis von 90 µg/kg KG

b: Bedingt durch den Vertrieb der Durchstechflaschen mit den Wirkstärken 1, 2, 5 und 8 mg, ist für die Kal-
kulation des tatsächlichen bzw. verabreichten Verbrauchs Verwurf zu berücksichtigen.

c: Die Herleitung des Verbrauchs pro schwerem Blutungsereignis basiert auf der Annahme einer 3-wöchigen
Behandlung bei der über 3 Tage hinweg im 2-Stunden-Intervall NovoSeven® verabreicht wird, danach 2 Tage
lang im 3-Stunden-Intervall, dann jeweils 4 Tage in einem 6-Stunden-Intervall, 8-Stunden-Intervall sowie 12-
Stunden-Intervall.

Herleitung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient:

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient wird anhand der Anzahl der Behandlungstage des Patienten pro Jahr (siehe Tabelle 3-11) und des durchschnittlichen Verbrauchs pro Behandlung (siehe Tabelle 3-12) berechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Concizumab (Alhemo®) (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation wird Concizumab als kontinuierliche Prophylaxe 1 x täglich appliziert. Dementsprechend 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, da diese nur zu Behandlungsbeginn notwendig sind [2].

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

Routineprophylaxe

FEIBA® (Routineprophylaxe)

Entsprechend der Fachinformation wird FEIBA® zur Blutungsprophylaxe 3 x wöchentlich bis 1–2 x täglich empfohlen. Dementsprechend ergeben sich für ein Kalenderjahr 156,4–365 Behandlungstage [3].

Bei einem verabreichten Verbrauch von 4.500–9.000 E pro Gabe bei **erwachsenen Patienten** ab 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 85,8 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 703.800–6.570.000 E. FEIBA® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 E und 1.000 E vertrieben. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von 625,6 Durchstechflaschen á 1.000 E und 156,4 Durchstechflaschen á 500 E bis 6570 Durchstechflaschen á 1.000 E.

Bei einem verabreichten Verbrauch von 3.500–6.500 E pro Gabe bei **jugendlichen Patienten** ab 12 Jahren und unter 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 547.400–4.745.000 E. FEIBA® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 E und 1.000 E vertrieben. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für jugendliche Patienten entspricht einem verabreichten Verbrauch von 469,2–4.380 Durchstechflaschen á 1.000 E und 156,5–730 Durchstechflaschen á 500 E.

NovoSeven® (Routineprophylaxe)

Die zVT NovoSeven® ist in Deutschland nicht zur Routineprophylaxe der HBwI zugelassen, sodass der Behandlungsmodus für eine Routineprophylaxe mit NovoSeven® nicht der deutschen Fachinformation entnommen werden kann [4]. Entsprechend wurden Angaben zum Behandlungsmodus für eine Routineprophylaxe mit NovoSeven® den Fachinformationen aus den Ländern Argentinien, Australien und Kolumbien sowie einer vorübergehenden Empfehlung zur Anwendung aus Frankreich (Recommendation for Temporary Use; RTU) entnommen [5-8]. Da die Fachinformationen aus Argentinien und Kolumbien ausschließlich in spanischer Sprache vorliegen wurde zusätzlich eine englische Zusammenfassung der Angaben zur Routineprophylaxe aus den Fachinformationen beigelegt [9]. Die genannten Quellen empfehlen für die Prophylaxe bei Patienten mit HBwI und einer hohen Blutungsfrequenz, definiert als vier oder mehr Blutungsepisoden pro Monat, mehrheitlich eine tägliche Dosis von 90 µg pro Kilogramm Körpergewicht für einen Zeitraum von 3 Monaten. Definitionsgemäß wird unter einer Routineprophylaxe eine dauerhafte Behandlung verstanden, sodass für die Behandlungsdauer im Rahmen eines Off-label-Use rechnerisch ein Jahr zugrunde gelegt wird. Dementsprechend ergeben sich für ein Kalenderjahr 365 Behandlungstage.

Bei einem verabreichten Verbrauch von 8 mg pro Gabe bei **erwachsenen Patienten** ab 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 85,8 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 2.920 mg. NovoSeven® wird in Durchstechflaschen mit 1 mg, 2 mg, 5 mg sowie 8 mg vertrieben. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von 365 Durchstechflaschen á 8 mg.

Bei einem verabreichten Verbrauch von 6 mg pro Gabe bei **jugendlichen Patienten** ab 12 Jahren und unter 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 2.190 mg. NovoSeven® wird in Durchstechflaschen mit 1 mg, 2 mg, 5 mg sowie 8 mg vertrieben. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für jugendliche Patienten entspricht einem verabreichten Verbrauch von 365 Durchstechflaschen á 5 mg und 365 Durchstechflaschen á 1 mg [4].

Rekombinante und humanplasmatische Faktorpräparate (Routineprophylaxe)

Rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate sind für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen der Hämophilie B zugelassen [10-18]. Bei Patienten mit Inhibitoren ist zu beachten, dass Inhibitoren den FIX beeinträchtigen oder neutralisieren. Dies geschieht über Bindung des FIX, wodurch dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird [20]. Entsprechend ist für HBwI-Patienten aufgrund der beeinträchtigenden bzw. neutralisierenden Funktion des Inhibitors eine höhere Dosierung für die Routineprophylaxe erforderlich.

1 BE ist dabei definiert als die Inhibitormenge in einer Plasmaprobe, die nach einer 2-stündigen Inkubation bei 37 °C zu einer Faktorrestaktivität von 50 % führt. Entsprechend führt ein Anstieg des Inhibitor-Titers um eine BE zu einer zusätzlichen Reduktion der Faktoraktivität um 50 % [20, 29]. Demzufolge muss für jeden Anstieg des Inhibitor-Titers um 1 BE die verabreichte Menge an Faktorpräparat verdoppelt werden, um die gleiche Wirksamkeit zu erzielen.

Die Behandlung mit FIX-Konzentraten bei HBwI wird von der Fachgesellschaft für Patienten mit HBwI nur eingeschränkt empfohlen: „(Nur) bei Patienten ohne anaphylaktische Reaktion mit Inhibitor-Titer < 5 BE kann eine Prophylaxe (Behandlung) mit Faktorkonzentrat versucht werden“ [30]. Entsprechend wird zur Berechnung des Verbrauchs von Faktorpräparaten für Patienten mit HBwI im vorliegenden Dossier eine Spanne des Inhibitor-Titers von 0,5 bis 4,9 BE berücksichtigt. Die gemäß Fachinformation zu verabreichende Dosis je Präparat wird zur Ermittlung der Verbrauchsspanne bei Patienten mit Inhibitoren in der Untergrenze mit $2^{0,5}$ bzw. in der Obergrenze mit $2^{4,9}$ multipliziert.

Albutrepenonacog alfa (IDELVION)

Entsprechend der Fachinformation wird IDELVION als kontinuierliche Prophylaxe 1 x wöchentlich angewendet [10]. IDELVION wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. und 3.500 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 4.250,0–128.250,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch

von 221.607,1–6.687.321,4 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen á 250 E, 500 E und 3.500 E bis je 52,1 Durchstechflaschen á 250 E und 2.000 E sowie 1.77,1 Durchstechflaschen á 3.500 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.250,0–92.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 169.464,3–4.823.214,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen á 250 E, 1.000 E und 2.000 E bis je 52,1 Durchstechflaschen á 500 E und 1.000 E sowie 1.355,7 Durchstechflaschen á 3.500 E.

Nonacog alfa (BeneFIX®)

Entsprechend der Fachinformation wird BeneFIX® als kontinuierliche Prophylaxe alle 3–4 Tage angewendet [11]. BeneFIX® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. und 3.000 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 5.000,0–102.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 456.250,0–12.470.833,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 2.000 E und 3.000 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 4.136,7 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.500,0–74.000,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 319.375,0–9.003.333,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 3.000 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 2.000 E und 2.920,0 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Nonacog gamma (RIXUBIS)

Entsprechend der Fachinformation wird RIXUBIS als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [12]. RIXUBIS wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. und 3.000 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 5.000,0–153.750,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 456.250,0–18.706.250,0 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 2.000 E und 3.000 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 250 E und 500 E sowie 6.205,0 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.500,0–110.750,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 319.375,0–13.474.583,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 3.000 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 250 E, 500 E und 2.000 E sowie 4380,0 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Nocacog beta pegol (Refixia®)

Entsprechend der Fachinformation wird Refixia® als kontinuierliche Prophylaxe 1 x wöchentlich angewendet [13]. Refixia® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 I.E., 1.000 I.E. 2.000 I.E. und 3.000 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 5.000,0–102.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 260.714,3–5.344.642,9 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 E und 3.000 E bis 52,1 Durchstechflaschen á 500 E und 1.772,9 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.500,0–74.000,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0–3.858.571,4 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen á 500 E und 3.000 E bis 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 E und 1.251,4 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)

Entsprechend der Fachinformation wird ALPROLIX als kontinuierliche Prophylaxe 1 x wöchentlich oder alle zehn Tage angewendet [14]. ALPROLIX wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 250 I.E., 500 I.E., 1.000 I.E., 2.000 I.E. und 3.000 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 6.250,0–256.250,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 325.892,9–9.353.125,0 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von 52,1 Durchstechflaschen á 250 E und 104,3 Durchstechflaschen á 3.000 E bis je 36,5 Durchstechflaschen á 250 E und 1.000 E und 3.102,5 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 4.500,0–184.750,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 234.642,9–6.743.375,0 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen á 500 E, 1.000 E und 3.000 E bis je 36,5 Durchstechflaschen á 250 E, 500 E und 1.000 E sowie 2.226,5 Durchstechflaschen á 3.000 E.

Faktor IX Präparat (AlphaNine®)

Entsprechend der Fachinformation wird AlphaNine® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [15]. AlphaNine® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 I.E. und 1.000 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.500,0–102.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 228.125,0–12.470.833,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht

einem verabreichten Verbrauch von 91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 12.410,0 Durchstechflaschen á 1.000 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.000,0–74.000,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0–9.003.333,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 9.003,3 Durchstechflaschen á 1.000 E.

Faktor IX Präparat (OCTANINE® F)

Entsprechend der Fachinformation wird OCTANINE® F als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [16]. OCTANINE® F wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 I.E. und 1.000 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.500,0–102.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 228.125,0–12.470.833,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von 91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 12.410,0 Durchstechflaschen á 1.000 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.000,0–74.000,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0–9.003.333,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 9.003,3 Durchstechflaschen á 1.000 E.

Faktor IX Präparat (Haemonine®)

Entsprechend der Fachinformation wird Haemonine® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [17]. Haemonine® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 I.E. und 1.000 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.500,0–102.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 228.125,0–12.470.833,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von 91,3 Durchstechflaschen á 500 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 500 E und 12.410,0 Durchstechflaschen á 1.000 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.000,0–74.000,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0–9.003.333,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis 9.003,3 Durchstechflaschen á 1.000 E.

Faktor IX Präparat (IMMUNINE)

Entsprechend der Fachinformation wird IMMUNINE als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [18, 19]. IMMUNINE wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 600 I.E. und 1.200 I.E. vertrieben.

Für **Erwachsene** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.000,0–102.600,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 273.750,0–12.483.000,0 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Erwachsene entspricht einem verabreichten Verbrauch von 91,3 Durchstechflaschen á 600 E und 182,5 Durchstechflaschen á 1.200 E bis 121,7 Durchstechflaschen á 600 E und 10.341,7 Durchstechflaschen á 1.200 E.

Für **Jugendliche** wird pro Gabe ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 1.800,0–74.400,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 164.250,0–9.052.000,0 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Jugendliche entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 600 E und 1.200 E bis 7.543,3 Durchstechflaschen á 1.200 E.

Bedarfsbehandlung

FEIBA® (Bedarfsbehandlung)

Die Dosierung und Dauer der Bedarfsbehandlung hängen von der Schwere des Blutungsereignisses sowie dem Ort und dem Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Dosierung, Dosierungsintervall und Behandlungsdauer sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten. Für die Herleitung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs bei der Bedarfsbehandlung mit FEIBA® wird nach leichter bis mittelschwerer und schwerer Blutung, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen unterschieden.

In einer Untersuchung von Antunes et al. Zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter FEIBA® eine Rate jährlicher Blutungsereignisse (*Annual Bleeding Rate*, ABR) von 28,7 pro Patient, wobei für 88 % (entspricht 25,3 jährlichen Blutungen) der Blutungsereignisse eine Hämostase innerhalb von 1–3 Infusionen erzielt wurde und für 12 % (entspricht 3,4 jährlichen Blutungen) 4 oder mehr Infusionen benötigt wurden [24]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 25,3 der jährlichen Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit FEIBA® als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 3,4 der jährlichen Blutungen als schwer.

Erwachsenen ab 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg benötigen einen verabreichten Verbrauch 4.500–19.500 E (entspricht 1–3 Infusionen á 4.500–6.500 E) pro leichtem bis mittelschwerem Blutungsereignis bzw. 18.000–45.000 E pro schwererem Blutungsereignis, Weichteilblutung und Schleimhautblutung (entspricht 4–5 Infusionen á 4.500–9.000 E). Da entsprechend der Untersuchung von Antunes et al. davon ausgegangen werden kann, dass 88 % der 28,7 angenommenen jährlichen Blutungsereignissen pro Patient **leicht bis mittelschwer** sind, werden für 25,3 Blutungsereignisse 113.850 E–493.350 E pro Jahr benötigt. Da FEIBA® als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 E und 1.000 E vertrieben wird, werden dementsprechend 101,2–455,4 Durchstechflaschen á 1.000 E und

25,3–75,9 Durchstechflaschen á 500 E pro Patient für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Blutungen benötigt. Hinzu kommen 3,4 schwere Blutungen, Weichteilblutungen und Schleimhautblutungen für die 18.000–45.000 E pro Jahr benötigt werden. Insgesamt ergibt sich damit für Erwachsene ab 18 Jahren in Summe ein Jahresverbrauch von 61.200–153.000 E. Dies entspricht einem Verbrauch von 54,4 Durchstechflaschen á 1.000 E und 13,6 Durchstechflaschen á 500 E bis 153 Durchstechflaschen á 1000 E. Hierbei ist der Verwurf bereits berücksichtigt.

Für **Jugendliche ab 12 Jahren** kann das Vorgehen analog den Erwachsenen ab 18 Jahren übertragen werden. Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg benötigen einen ein verabreichter Verbrauch von 3.500–15.000 E pro bei leichtem bis mittelschwerem Blutungsereignis (entspricht 1–2 Infusionen á 3.500–5.000 E) bzw. von 14.000–32.500 E pro schwererem Blutungsereignis, Weichteilblutung und Schleimhautblutung (entspricht 4–5 Infusionen á 3.500–6.500 E). Dementsprechend werden für 25,3 angenommene leichte und mittelschwere Blutungsereignisse 88.550–379.500 E pro Jahr benötigt. Basierend auf der Verfügbarkeit von FEIBA® als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 E und 1.000 E, bedarf es dementsprechend 75,9–379,5 Durchstechflaschen á 1.000 E und 25,3–75,9 Durchstechflaschen á 500 E pro Patient für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Blutungen. Für 3,4 angenommene schwerer Blutung, Weichteilblutung und Schleimhautblutung werden 14.000–32.500 E pro Jahr benötigt. Insgesamt ergibt sich damit für Jugendliche ab 12 Jahren in Summe ein Jahresverbrauch von 47.600–110.500 E. Dies entspricht einem verabreichten Verbrauch von 40,8–102 Durchstechflaschen á 1.000 E und 13,6–17 Durchstechflaschen á 500 E. Hierbei ist der Verwurf bereits berücksichtigt.

NovoSeven® (Bedarfsbehandlung)

Entsprechend der Fachinformation kann NovoSeven® zur Bedarfsbehandlung bei HBwI Patienten eingesetzt werden. Die Dosierung und Dauer der Therapie hängen von der Schwere des Blutungsereignisses des Patienten ab. Für die Herleitung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird nach leichter bis mittelschwerer und schwerer Blutung unterschieden.[4].

In einer Untersuchung von Shapiro et al. 2019 zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter NovoSeven® eine historische mediane jährliche Blutungsrate von 24,0 pro Patient [25]. 88,5 % (entspricht 21,2 jährlichen Blutungen) können mittels NovoSeven® im Rahmen einer Heimselbstbehandlung behandelt werden, für 11,5 % (entspricht 2,8 jährlichen Blutungen) ist eine längere Behandlungsdauer notwendig [26]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 21,2 jährliche Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit NovoSeven® als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 2,8 der jährlichen Blutungen als schwer.

Erwachsene ab 18 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg haben einen verabreichten Verbrauch von 16,0–24,0 mg pro leichtem bis mittelschwerem Blutungsereignis bzw. von 896,0 mg pro schwererem Blutungsereignis. Da entsprechend den Untersuchungen von Shapiro et al. und Shima et al. [26] davon ausgegangen werden kann, dass 88,5 % der 24,0 angenommenen jährlichen Blutungsereignissen pro Patient **leicht bis mittelschwer** sind, werden für angenommene 21,2 leichte und mittelschwere Blutungsereignisse 339,2–

508,8 mg pro Jahr benötigt. Da NovoSeven® als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 1 mg, 2 mg, 5 mg und 8 mg vertrieben wird, werden dementsprechend 42,4–63,6 Durchstechflaschen á 8 mg pro Erwachsenen für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Blutungen benötigt. Hinzu kommen 2,8 schwerer Blutung für die 2.508,8 mg pro Jahr benötigt werden. Dies entspricht einem Verbrauch von 313,6 Durchstechflaschen á 8 mg. Insgesamt ergibt sich damit für Erwachsene ab 18 Jahren in Summe ein Jahresverbrauch von 2.848,0–3.017,6 mg pro Patient. Hierbei ist der Verwurf bereits berücksichtigt.

Für **Jugendliche ab 12 Jahren** kann das Vorgehen analog den Erwachsenen ab 18 Jahren übertragen werden. Jugendliche ab 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 61,8 kg benötigen haben einen verabreichten Verbrauch von 12,0–17,0 mg pro bei leichtem bis mittelschwerem Blutungsereignis bzw. von 672,0 mg pro schwererem Blutungsereignis. Dementsprechend werden für angenommene 21,2 leichte und mittelschwere Blutungsereignisse 254,4–360,4 mg pro Jahr benötigt. Da NovoSeven® als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 1 mg, 2 mg, 5 mg und 8 mg vertrieben wird, werden dementsprechend 21,2–42,4 Durchstechflaschen á 8 mg und 42,4 Durchstechflaschen á 2 mg oder 21,2 Durchstechflaschen á 1 mg benötigt. Für 2,8 angenommene schwere Blutungen werden 1.881,6 mg pro Jahr benötigt. Dies entspricht einem verabreichten Verbrauch von 313,6 Durchstechflaschen á 5 mg und 313,6 Durchstechflaschen á 1 mg. Insgesamt ergibt sich damit für Jugendliche ab 12 Jahren in Summe ein Jahresverbrauch von 2.136,0–2.242,0 mg pro Patient. Hierbei ist der Verwurf bereits berücksichtigt.

Rekombinante und humanplasmatische Faktorpräparate (Bedarfsbehandlung)

Rekombinante und aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate sind für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie B zugelassen [10-18]. Bei Patienten mit Inhibitoren ist zu beachten, dass Inhibitoren den FIX beeinträchtigen oder neutralisieren. Dies geschieht über Bindung des FIX, wodurch dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt wird oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird [20]. Auch kann der Inhibitor-Titer nach längerer Zeit ohne Gabe von Faktorprodukten sinken oder nicht mehr detektierbar sein, steigt jedoch nach erneuter Gabe von Faktorpräparaten innerhalb von 3 bis 5 Tagen wieder an [20, 21]. Entsprechend ist für HBwI-Patienten aufgrund der beeinträchtigenden bzw. neutralisierenden Funktion des Inhibitors eine höhere Dosierung und gegebenenfalls häufigere Behandlung mit Faktorpräparaten zur Bedarfsbehandlung erforderlich. Diese ist patientenindividuell, aber bewegt sich im Rahmen von 0,5–4,9 BE, und ist grundsätzlich abhängig von Blutungsrate, Blutungsschwere sowie der Entwicklung des Inhibitor-Titers nach Faktorgabe.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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) Packungs-

größe(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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen 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 [®]) ^a	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					
Bypassing-Präparate					
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA [®])	Wirkstärke [E]	Packungsgröße [Stk.]	[PZN]	[€]	[€]
	500	1	18726588	947,79	849,17 [1,77] ^b [51,85] ^c
	1.000	1	18726594	1.873,37	1.767,90 [1,77] ^b [103,70] ^c
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven [®])	Wirkstärke [mg]	Packungsgröße [Stk.]	[PZN]	[€]	[€]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung				Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	1	1	06062930	1.036,68	978,14 [1,77] ^b [56,77] ^c
	2	1	06062947	2.045,74	1.930,43 [1,77] ^b [113,54] ^c
	5	1	06062953	5.027,87	4.742,25 [1,77] ^b [283,85] ^c
	8	1	06946468	8.010,00	7.554,07 [1,77] ^b [454,16] ^c
	Wirkstärke [E]	Packungsgröße [Stk.]	[PZN]	[€]	[€]
Rekombinante Faktorpräparate					
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	250	1	11551855	457,97	431,47 [1,77] ^b [24,73] ^c
	500	1	11551861	904,64	853,41 [1,77] ^b [49,46] ^c
	1.000	1	11551878	1.789,72	1.689,03 [1,77] ^b [98,92] ^c
	2.000	1	11551884	3.521,78	3.322,17 [1,77] ^b [197,84] ^c
	3.500	1	16782329	6.119,88	5.771,89 [1,77] ^b [346,22] ^c
Nonacog alfa (BeneFIX®)	250	1	00059950	287,30	270,25 [1,77] ^b [15,28] ^c
	500	1	00059967	563,25	530,92 [1,77] ^b [30,56] ^c
	1.000	1	00059973	1.115,18	1.052,29 [1,77] ^b [61,12] ^c
	2.000	1	02652149	2.197,97	2.073,97 [1,77] ^b [122,23] ^c
	3.000	1	00692239	3.268,12	3.083,00 [1,77] ^b [183,35] ^c
Nonacog gamma (RIXUBIS)	250	1	11047401	296,16	278,62 [1,77] ^b [15,77] ^c
	500	1	11047418	581,01	547,70 [1,77] ^b [31,54] ^c
	1.000	1	11047424	1.150,73	1.085,88

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung				Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
					[1,77] ^b [63,08] ^c
	2.000	1	11047430	2.266,87	2.138,93 [1,77] ^b [126,17] ^c
	3.000	1	11047447	3.371,46	3.180,44 [1,77] ^b [189,25] ^c
Nocacog beta pegol (Refixia [®])	500	1	13451425	948,97	895,29 [1,77] ^b [51,91] ^c
	1.000	1	13451454	1.875,67	1.770,07 [1,77] ^b [103,83] ^c
	2.000	1	13451460	3.693,69	3.484,27 [1,77] ^b [207,66] ^c
	3.000	1	18395677	5.511,71	5.198,46 [1,77] ^b [311,48] ^c
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	250	1	11711098	300,14	282,38 [1,77] ^b [15,99] ^c
	500	1	11711106	588,95	555,20 [1,77] ^b [31,98] ^c
	1.000	1	11711112	1.166,58	1.100,85 [1,77] ^b [63,96] ^c
	2.000	1	11711135	2.297,62	2.167,92 [1,77] ^b [127,93] ^c
	3.000	1	17274687	3.417,60	3.223,94 [1,77] ^b [191,89] ^c
Humanplasmatische Faktorpräparate					
Faktor IX Präparat (AlphaNine [®])	500	1	2805073	463,30	436,50 [1,77] ^b [25,03] ^c
	1.000	1	2805096	915,30	863,48 [1,77] ^b [50,05] ^c
Faktor IX Präparat (OCTANINE [®] F)	500	1	6881220	531,01	500,47 [1,77] ^b [28,77] ^c
	1.000	1	6881237	1.050,72	991,40 [1,77] ^b [57,55] ^c
Faktor IX Präparat (Haemonine [®])	500	1	7373187	578,45	531,29 [1,77] ^b [45,39] ^c
	1.000	1	7373224	1.145,60	1.053,07 [1,77] ^b [90,76] ^c
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)	600	1	6955467	627,95	592,04 [1,77] ^b [34,14] ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung				Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	1.200	1	6957207	1.244,63	1.174,58 [1,77] ^b [68,28] ^c
a: Nichtberücksichtigung der einmaligen Loading-Dose von 1 mg/kg Körpergewicht, der täglichen Initiierungsdosis über vier Wochen von 0,2 mg/kg Körpergewicht sowie der Dosierungen bis zur individuellen Dosiseinstellung b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V c: Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V 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 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Darreichungsform, Wirkstärke und Packungsgröße sowie Apothekenabgabepreise (Taxe-VK) und Pflichtrabatte (vorgeschriebene Rabatte) für die 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 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 [35].

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 3-15 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 3-15: 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Concizumab (Alhemo®) ^a	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Einmalnadeln	1 pro Tag	365
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Routineprophylaxe				
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell		
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell		
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell		
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Nonacog alfa (BeneFIX®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell		
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nonacog gamma (RIXUBIS)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Nocacog beta pegol (Refixia®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Faktor IX Präparat (AlphaNine®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Faktor IX Präparat (OCTANINE® F)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Faktor IX Präparat (Haemonine®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Bedarfsbehandlung				
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)			
Albutrepenonacog alfa	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)		Patientenindividuell	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
(IDELVION)	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell		
Nonacog alfa (BeneFIX®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell		
Nonacog gamma (RIXUBIS)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell		
Nocacog beta pegol (Refixia®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell		
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell		
Faktor IX Präparat (AlphaNine®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell		
Faktor IX Präparat (OCTANINE® F)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell		

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: [2]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Concizumab (Alhemo®): Routineprophylaxe

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 zusätzliche notwendige GKV-Leistungen an [2].

FEIBA®: Routineprophylaxe

Die Fachinformation von FEIBA® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [3].

NovoSeven®: Routineprophylaxe

NovoSeven® ist in Deutschland nicht zur Routineprophylaxe der HBwI zugelassen. Darüber hinaus gibt die Fachinformation von NovoSeven® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen im Rahmen der Bedarfsbehandlung [4].

FEIBA®: Bedarfsbehandlung

Die Fachinformation von FEIBA® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [3].

NovoSeven®: Bedarfsbehandlung

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

Rekombinante Faktorpräparate

Die Fachinformationen von Albutrepenonacog alfa (IDELVION), Nonacog alfa (BeneFIX®), Nonacog gamma (RIXUBIS), Nocacog beta pegol (Refixia®) und Eftrenonacog alfa (AL-PROLIX) geben keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [10-14].

Humanplasmatische Faktorpräparate

Die Fachinformationen von AlphaNine®, OCTANINE® F, Haemonine® und IMMUNINE geben keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [15-18].

Grundsätzlich wird bei FIX-Präparaten von einem einheitlichen Bedarf an Routinemaßnahmen ausgegangen, da sich diese in erster Linie aus der Indikation ableiten und nicht aus der Anwendung eines einzelnen Arzneimittels. Im Hinblick auf die Gebührenordnungsposition 32218 (Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX) ergibt sich jedoch entsprechend den Fachinformationen ein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme der ärztlichen Behandlung. Demnach ist bei Concizumab eine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität zum Zweck einer Anpassung der Dosis nicht erforderlich. Im klinischen Studienprogramm wurde keine Dosisanpassung vorgenommen [2]. Bei den anderen in der Tabelle 3-15 aufgeführten FIX-Präparaten werden zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten hingegen geeignete Bestimmungen der FIX-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Die Kosten für diese zusätzlich notwendige GKV-Leistung sind in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Dosierung je Präparat (gemäß Fachinformationen) patientenindividuell und führen zu individuellen Mehrkosten.

Bei Patienten mit Hämophilie B, 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

[21]. 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 [21]. Zur Blutungsprophylaxe kann während der ITI ein Bypassing-Präparat verabreicht werden [21, 36]. Concizumab wird aktuell nicht in Kombination mit einer ITI empfohlen [2]. Die Kosten für eine zusätzliche ITI in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Prophylaxe sind in Tabelle 3-16 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 [37].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich 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	
32218	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX	22,17
	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	40,90
1500	Beobachtung eines Patienten in unmittelbarem Anschluss an eine Leistung	12,52
a: Laut Fachinformation sind für Concizumab NovoFine (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 4 x im Jahr an. Zusätzlich zur Faktorbestimmung wird laut Bonn-Protokoll eine 2 x tägliche Gabe von Faktorpräparaten gegeben, dies erfolgt unter ärztlicher Aufsicht. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [2]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 3-11) erfolgt mit gerundeten Werten.

Die Angaben der in Tabelle 3-16 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 1.Quartal 2025) entnommen [38].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Einmalnadeln	91,25
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Routineprophylaxe			
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Nonacog alfa (BeneFIX®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		

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
Nonacog gamma (RIXUBIS)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Nocacog beta pegol (Refixia [®])	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Faktor IX Präparat (AlphaNine [®])	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Faktor IX Präparat (OCTANINE [®] F)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	ITI	37.639,88 ^b
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)		
Bedarfsbehandlung			
Humanplasmaprotein mit einer Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA [®])	Patientenindividuell		
Faktor–VIIa–Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven [®])	Patientenindividuell		
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	Patientenindividuell		
Nonacog alfa (BeneFIX [®])	Patientenindividuell		
Nonacog gamma (RIXUBIS)	Patientenindividuell		
Nocacog beta pegol (Refixia [®])	Patientenindividuell		
Eftrenonacog alfa	Patientenindividuell		

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
(ALPROLIX)			
Faktor IX Präparat (AlphaNine®)		Patientenindividuell	
Faktor IX Präparat (OCTANINE® F)		Patientenindividuell	
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)		Patientenindividuell	
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 <i>In-vitro</i>-Diagnostikum 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: [2]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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					

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
Concizumab (Alhemo®) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	532.150,39	91,25	532.241,64	4.790.174,76
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	369.023,69	91,25	369.114,94	1.476.459,78
Concizumab (Alhemo®) 0,2 mg/kg KG 1 x täglich	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	695.888,97	91,25	695.980,22	6.263.821,99
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	491.215,74	91,25	491.306,99	1.965.227,98
Concizumab (Alhemo®) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	859.627,55	91,25	859.718,80	7.737.469,22
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	614.019,68	91,25	614.110,93	2.456.443,72
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Routineprophylaxe					
Humanplasma- protein mit einer Faktor-VIII-Inhibitor- Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	1.246.076,74	37.639,88	1.283.716,62	11.553.449,61
		–		–	–
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	11.615.129,94		11.652.769,82	104.874.928,35
		969.526,03		1.007.165,91	4.028.663,64
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	–		–	–
		8.396.164,79		8.433.804,67	33.735.218,67
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	2.757.235,55	37.639,88	2.794.875,43	25.153.878,87
		2.087.942,35		2.125.582,23	8.502.328,92
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	367.960,43	37.639,88	405.600,31	3.650.402,80
		–		–	–
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	11.030.395,64		11.068.035,52	99.612.319,64
		283.796,56	37.639,88	321.436,44	1.285.745,77
Nonacog alfa (BeneFIX®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	–		–	–
		7.957.609,60		7.995.249,48	31.980.997,91
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	829.833,59	37.639,88	867.473,47	7.807.261,20
		23.980.233,99		24.017.873,87	216.160.864,81
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	604.559,08	37.639,88	642.198,96	2.568.795,85
		–		–	–
		17.258.128,72		17.295.768,60	69.183.074,39

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
Nonacog gamma (RIXUBIS)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	829.833,59 – 35.970.930,72	37.639,88	867.473,47 – 36.008.570,60	7.807.261,20 – 324.077.135,43
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	604.559,08 – 25.841.421,46	37.639,88	642.198,96 – 25.879.061,34	2.568.795,85 – 103.516.245,37
Nocacog beta pegol (Refixia®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	474.190,62 – 10.277.243,14	37.639,88	511.830,50 – 10.314.883,02	4.606.474,51 – 92.833.947,16
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	345.462,33 – 7.396.340,88	37.639,88	383.102,21 – 7.433.980,76	1.532.408,85 – 29.735.923,04
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	624.424,21 – 17.984.700,05	37.639,88	662.064,09 – 18.022.339,93	5.958.576,80 – 162.201.059,40
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	433.533,23 – 12.959.670,23	37.639,88	471.173,11 – 12.997.310,11	1.884.692,44 – 51.989.240,43
Faktor IX Präparat (AlphaNine®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	386.121,87 – 21.064.705,12	37.639,88	423.761,75 – 21.102.345,00	3.813.855,79 – 189.921.104,97
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	308.248,14 – 15.206.908,20	37.639,88	345.888,02 – 15.244.548,08	1.383.552,08 – 60.978.192,33
Faktor IX Präparat (OCTANINE® F)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	386.121,87 – 21.064.705,12	37.639,88	423.761,75 – 21.102.345,00	3.813.855,79 – 189.921.104,97
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	308.248,14 – 15.206.908,20	37.639,88	345.888,02 – 15.244.548,08	1.383.552,08 – 60.978.192,33
Faktor IX Präparat (Haemonine®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	386.121,87 – 15.798.528,84	37.639,88	423.761,75 – 15.836.168,72	3.813.855,79 – 142.525.518,46
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	308.248,14 – 15.206.908,20	37.639,88	345.888,02 – 15.244.548,08	1.383.552,08 – 60.978.192,33
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	386.121,87 – 17.571.226,20	37.639,88	423.761,75 – 17.608.866,08	3.813.855,79 – 158.479.794,76

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
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	231.997,81 – 12.740.923,09	37.639,88	269.637,69 – 12.778.562,97	1.078.550,74 – 51.114.251,88
Bedarfsbehandlung					
Humanplasmaprotein mit einer Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (FEIBA®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren) leichte bis mittelschwere Blutung^b	201.534,42 – 872.971,11	Patienten-individuell	201.534,42 – 872.971,11	1.813.809,79 – 7.856.739,95
	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren) schwere Blutung bzw. Weichteilblutung bzw. Schleimhautblutung^b	108.334,71 – 270.489,33	Patienten-individuell	108.334,71 – 270.489,33	975.012,38 – 2.434.403,95
	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren) Alle Blutungsereignisse^b	309.869,13 – 1.143.460,43	Patienten-individuell	309.869,13 – 1.143.460,43	2.788.822,17 – 10.291.143,90
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre) leichte bis mittelschwere Blutung^b	156.806,45 – 670.919,61	Patienten-individuell	156.806,45 – 670.919,61	627.225,79 – 2.683.678,42
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre) schwere Blutung bzw. Weichteilblutung bzw. Schleimhautblutung^b	84.291,21 – 195.527,13	Patienten-individuell	84.291,21 – 195.527,13	337.164,85 – 782.108,50
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre) Alle Blutungsereignisse^b	241.097,66 – 866.446,73	Patienten-individuell	241.097,66 – 866.446,73	964.390,64 – 3.465.786,92

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
Faktor-VIIa-Konzentrat, Eptacog alfa (NovoSeven®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren) leichte bis mittelschwere Blutung^c	320.292,57 – 480.438,85	Patientenindividuell	320.292,57 – 480.438,85	2.882.633,11 – 4.323.949,67
	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren) schwere Blutung^c	2.368.956,35	Patientenindividuell	2.368.956,35	21.320.607,17
	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren) Alle Blutungsereignisse^c	2.689.248,92 – 2.849.395,20	Patientenindividuell	2.689.248,92 – 2.849.395,20	24.203.240,28 – 25.644.556,84
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre) leichte bis mittelschwere Blutung^c	242.544,54 – 361.217,68	Patientenindividuell	242.544,54 – 361.217,68	970.178,14 – 1.444.870,74
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre) schwere Blutung^c	1.793.914,30	Patientenindividuell	1.793.914,30	7.175.657,22
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre) Alle Blutungsereignisse^c	2.036.458,84 – 2.155.131,99	Patientenindividuell	2.036.458,84 – 2.155.131,99	8.145.835,36 – 8.620.527,95
Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)				
Nonacog alfa (BeneFIX®)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell			
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)				
Nonacog gamma	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)	Patientenindividuell			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Durchschnitt- liche Arznei- mittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwen- dige GKV- Leistun- gen pro Patient pro Jahr in Euro	Durchschnitt- liche Jahrest- herapiekosten pro Patient in Euro	Durchschnittli- che Jahresthe- rapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
(RIXUBIS)	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell			
Nocacog beta pegol (Refixia [®])	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)				
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell			
Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)				
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell			
Faktor IX Präparat (AlphaNine [®])	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)				
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell			
Faktor IX Präparat (OCTANINE [®] F)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)				
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell			
Faktor IX Präparat (Haemonine [®])	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)				
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell			
Faktor IX Präparat (IMMUNINE)	HBwI-Patienten (ab 18 Jahren)				
	HBwI-Patienten (12–<18 Jahre)	Patientenindividuell			

a: Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wird der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend der Darstellungen in Abschnitt 3.2.4 herangezogen, wobei zwischen Erwachsenen (9 Erwachsene) und Jugendlichen (4 Jugendliche) unterschieden wird. Für jede mögliche Dosierung von Concizumab und zur zVT wird zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten die maximale Anzahl an Erwachsenen oder Jugendlichen angenommen.

b: In einer Untersuchung von Antunes et al. zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter FEIBA[®] eine Rate jährlicher Blutungsereignisse von 28,7 pro Patient, wobei für 88 % (entspricht 25,3 jährlichen Blutungen) der Blutungsereignisse eine Hämostase innerhalb von 1–3 Infusionen erzielt wurde und für 12 % (entspricht 3,4 jährlichen Blutungen) 4 oder mehr Infusionen benötigt wurden [24]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 25,3 der jährlichen Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit FEIBA[®] als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 3,4 der jährlichen Blutungen als schwer.

c: In einer Untersuchung von Shapiro et al. zeigte sich für die Bedarfsbehandlung unter NovoSeven[®] eine historische mediane jährliche Blutungsrate von 24,0 pro Patient [25]. 88,5 % (entspricht 21,2 jährlichen

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
Blutungen) können mittels NovoSeven® im Rahmen einer Heimselbstbehandlung behandelt werden, für 11,5 % (entspricht 2,8 jährlichen Blutungen) ist eine längere Behandlungsdauer notwendig [26]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass 21,2 jährliche Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit NovoSeven® als leichte Blutungen kategorisiert werden können und 2,8 der jährlichen Blutungen als schwer.					

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als PDF-Datei beigefügt [39].

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.

Während die deutsche Querschnitts-Leitlinie keine gesonderten Aussagen zur Therapie der HBwI [36] trifft, nennt die internationale Leitlinie der WFH die Bypassing-Präparate rFVIIa sowie aPCC als Therapieoptionen zur Durchführung einer möglichen Prophylaxe [21]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass rFVIIa als NovoSeven® in Deutschland nur zur Prophylaxe im Rahmen chirurgischer oder invasiver Eingriffe zugelassen ist [4]. aPCC als FEIBA® kann dagegen zur Routineprophylaxe verwendet werden [3]. Zusätzlich sind sowohl NovoSeven® als auch FEIBA® für die Bedarfsbehandlung indiziert [3, 4]. Für Patienten mit low-responding Inhibitoren werden in der Leitlinie der WFH für die Behandlung akuter Blutungen Faktorpräparate empfohlen [21]. Auch die im Rahmen der G-BA-Beratung (Beratungsanforderung 2024–B–008) befragten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei Patienten mit einem Inhibitor-Titer von < 5 BU die Gabe von FIX-Präparaten [1].

Insgesamt ist die Wirkung von Bypassing-Präparaten generell dem der Faktorsubstitution unterlegen [21]. Bei der Gabe von Faktor-IX-Präparaten (für Patienten mit einem Inhibitor-Titer < 5 BU) ist jedoch insbesondere zu beachten, dass FIX-Konzentrate zu einer anaphylaktischen Reaktion führen können [2, 4] und der Titer von high-responding Inhibitoren nach längerer Zeit

ohne Gabe von Faktorprodukten sinken oder nicht mehr detektierbar sein kann, aber nach erneuter Gabe von Faktorpräparaten innerhalb von 3 bis 5 Tagen wieder ansteigt [2, 11]. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass Patienten, die Bypassing-Präparate oder Faktorpräparate als Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung erhalten aufgrund der nicht optimalen Wirksamkeit bzw. einer FIX-Konzentrat-Unverträglichkeit zunehmend auf Concizumab umgestellt werden.

Da die Inzidenz im Indikationsgebiet sehr gering ist (Abschnitt 3.2.3), wird sich der Versorgungsanteil für Concizumab vorwiegend aus Therapiewechslern ergeben, die unzureichend auf eine Therapie mit Bypassing-Präparaten oder Faktorpräparaten ansprechen, eine Unverträglichkeit dagegen aufweisen oder sich als non-adhärenz zeigen. Insbesondere die bessere Wirksamkeit (siehe Modul 4) und die vereinfachte Handhabung von Concizumab als Peninjektor kann die Therapieentscheidung von Patienten entscheidend beeinflussen. Da es aktuell keine adäquate Therapieoption für die Prophylaxe bei der HBwI gibt wird davon ausgegangen, dass nahezu alle Patienten mit einer HBwI mit Concizumab behandelt werden.

Kontraindikationen für Concizumab sind, wie auch bei FEIBA® und NovoSeven®, vor allem auf mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff und sonstige Bestandteile der applikationsfertigen Zubereitung zurückzuführen [2-4]. Im Rahmen der pivotalen Studie Explorer7 konnte lediglich ein Therapieabbruch im Concizumab-Arm beobachtet werden (siehe Modul 4). Der Einfluss von Kontraindikationen und möglichen Therapieabbrüchen auf den Versorgungsanteil ist daher als gering 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. Prinzipiell kann davon ausgegangen werden, dass Concizumab zukünftig eine entscheidende Rolle im Versorgungskontext gegenüber FEIBA®, NovoSeven® und Faktorpräparaten einnehmen wird, so dass nahezu alle Patienten mit einer HBwI mit Concizumab behandelt werden. Eine belastbare Schätzung des zukünftigen Versorgungsanteils von Concizumab ist derzeit jedoch 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. Prinzipiell ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer HBwI im Rahmen der Prophylaxe zukünftig überwiegend mit Concizumab behandelt werden. Darüber, inwieweit sich die Versorgungsanteile zugunsten von Concizumab verschieben werden, kann zum Zeitpunkt der Dossierreinschreibung 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 und zum entsprechenden Verbrauch der Präparate wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Die Kosten für die zVT 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.

Zur Bestimmung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden die Angaben aus der Fachinformation von Concizumab (Alhemo®) herangezogen.

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 2024-B-008 Concizumab zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren. 2024.
2. Novo Nordisk, Fachinformation Alhemo®, Stand: 12/2024. 2024.
3. 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>.
4. 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>.
5. Novo Nordisk A/S, NovoSeven - Professional Leaflet Argentina. 2022.
6. Novo Nordisk A/S, Professional leaflet Colombia. 2024.
7. Novo Nordisk A/S, AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION NovoSeven® RT (eptacog alfa (activated) (bhk)) powder and solvent for solution for injection. 2023.
8. Novo Nordisk A/S, TEMPORARY RECOMMENDATION FOR USE PATIENTS treated with NovoSeven® (Eptacog alfa activated) for the “prophylactic treatment in haemophiliac A or B with inhibitors”, excluding surgical interventions and/or invasive procedures and when there is no alternative therapy. 2019.
9. Novo Nordisk, Zusammenfassung der Angaben zur Routineprophylaxe mit NovoSeven® in den Fachinformationen aus Argentinien, Australien und Kolumbien 2025.
10. CSLBehring. Fachinformation Idelvion, Stand 09/2023. 2023 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021086/idelvion>.
11. Pfizer. Fachinformation BeneFIX, Stand 09/2020. 2020 [Zugriff am: 05.01.2024]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004652/BeneFIX%C2%AE%20250%2F500%2F1000%2F2000%2F3000%20IE>.

12. Takeda GmbH. Fachinformation Rixubis, Stand 07/2022. 2022 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020564/RIXUBIS>.
13. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Refixia, Stand 11/2023. 2023 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021778/refixia-r>.
14. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation Alprolix, Stand 01/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021558/alprolix>.
15. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation AlphaNine, Stand 06/2021. 2021 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008364/alphanine-r-500-1000>.
16. Octapharma GmbH. Fachinformation OCTANINE_F 500/1000, Stand 01/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/006503/octanine-r-f-500-1000>.
17. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemonine, Stand 05/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011602/haemonine-r-500-1000>.
18. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 600 I.E., Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014314/immunine-600-i-e>.
19. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 1200 I.E., Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 18.02.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025133/immunine-1200-i-e>.
20. Miller, C.H., Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia, 2018. 24(2): p. 186-197.
21. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.

22. 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.
23. 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>.
24. Antunes, S.V., et al., Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia, 2014. 20(1): p. 65-72.
25. 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.
26. Shima, M., Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven(R), in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. Ann Hematol, 2023.
27. 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.
28. 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.
29. Duncan, E., M. Collett, and A. Street, Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. Methods Mol Biol, 2013. 992: p. 321-33.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-008 Concizumab zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren. 2024.

31. Hilgartner, M., et al., Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. Transfusion, 1990. 30(7): p. 626-30.
32. Young, G., et al., Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIA) in congenital haemophilia with inhibitors by bleed type and location: the experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008). Haemophilia, 2012. 18(6): p. 990-6.
33. Young, G., et al., Safety and efficacy of recombinant activated coagulation factor VII in congenital hemophilia with inhibitors in the home treatment setting: A review of clinical studies and registries. Am J Hematol, 2017. 92(9): p. 940-945.
34. Demartis, F., et al., Real-World Early Treatment with Room Temperature-Stable Recombinant Factor VIIa in Hemophilia A/B and Inhibitors: SMART-7 Post Hoc Analyses. TH Open, 2017. 1(2): p. e130-e138.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Methodenpapier - Version 7.0. 2023.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Novo Nordisk, Berechnung der Jahrestherapiekosten - HBwI. 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. wie in Tabelle 3-19 des Dossiers angegeben.

Tabelle 3-19: 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 3-20.

Tabelle 3-20: 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 3-21 dargestellt.

Tabelle 3-21: 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	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen</u>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	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>und Signalerfassung hin- ausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovi- gilanz-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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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 Bluthäufigkeit steigt, sich das Körpergewicht stark verändert, der Patient Dosen vor	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)
		der Einstellung der Erhaltungsdosis auslassen 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 3-22 wurden der Fachinformation von Concizumab entnommen und haben den Stand Dezember 2024.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 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 3-22 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 3-23 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 3-23: 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

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
5	<i>Explorer5</i> (NN7415-4255)	Clinicaltrials.gov NCT03196297 [10] EU-CTR 2016-000614-29 [11] WHO ICTRP NCT03196297 [12] EUCTR2016-000614-29-SE [13]	abgeschlossen		ja	[3]	36	6
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

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
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] CTIS2023-506831-13-00 [28]	laufend	02. November 2021	ja	[3]	156	7
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>.