

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 01.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 11-12: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration	27
Tabelle 11-13: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab.....	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
E	Einheit
EMA	European Medicines Agency
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
G	Gauge
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HA	Hämophilie A
HB	Hämophilie B
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITI	Immuntoleranzinduktion
KG	Körpergewicht
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
PT	Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIIa	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VII
rFIX	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor IX
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Isaac-Fulda-Allee 24 D-55124 Mainz Ansprechpartnerinnen: Dr. Jasmin Hotzy Dr. Katrin Knerr-Rupp Sonja Arambasic (soac@novonordisk.com)

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff	Concizumab
Handelsname	Alhemo®
ATC-Code	B02BX10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42095
Pharmazentralnummer (PZN)	19168191 (60 mg/ 1,5 ml) 19168216 (150 mg/1,5 ml) 19168222 (300 mg/3,0 ml)
ICD-10-GM-Code	D66, D67
Alpha-ID	I13236 (Bluterkrankheit) I27818 (Faktor-VIII-Mangel) I85129 (Faktor-VIII-Mangel mit Funktionsstörung) I64329 (Familiäre Hämophilie) I13235 (Hämophilie) I27819 (Hämophilie A) I64327 (Hereditäre Hämophilie) I1908 (Hereditärer Faktor-VIII-Mangel) I72424 (Klassische Hämophilie) I1910 (Christmas disease) I75183 (Christmas-Krankheit) I27820 (Faktor-IX-Mangel) I85128 (Faktor-IX-Mangel mit Funktionsstörung) I27821 (Hämophilie B) I1909 (Hereditärer Faktor-IX-Mangel)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10- GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; ID: Identifikationsnummer; mg: Milligramm; ml: Milliliter	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Alhemo® wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel; FVIII < 1 %) ohne FIX-Hemmkörper.	22. August 2025	A (HA)
Alhemo® wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer mittelschweren / schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper.	22. August 2025	B (HB)
a: Angabe „A“ bis „Z“		
FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HA: Hämophilie A; HB: Hämophilie B		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Alhemo[®] wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern.• Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern.	13. Dezember 2024
FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder eine Therapie mit Emicizumab.
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B ohne FIX-Hemmkörper.	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

Teilanwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (HA) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper (FVIII-Hemmkörper) ab einem Alter von 12 Jahren

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde im Beratungsgespräch am 09. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-308) für Patienten ab 12 Jahren mit schwerer HA (FVIII-Restaktivität < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper (FVIII-Hemmkörper) eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten (Kurzform: Faktorpräparate bzw. FVIII-Präparate) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt.

Darüber hinaus wurde in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 01. April 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-008) zu einem weiteren Produkt für die Behandlung der HA ohne FVIII-Hemmkörper – neben einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten – der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab als zVT bestimmt. Dies stimmt mit der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Marstacimab in der Indikation schwere HA ohne Faktor-Inhibitoren überein, in der ebenfalls u. a. Emicizumab als zVT bestimmt wurde.

Emicizumab kommt somit neben rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FVIII-Präparaten als zVT für Concizumab in der Teilpopulation A des relevanten Anwendungsgebietes der schweren HA ohne Hemmkörper infrage.

Die Novo Nordisk Pharma GmbH folgt im vorliegenden Dossier der Festlegung des G-BA sowie der dargelegten Evidenz zur Verwendung von Emicizumab.

Teilanwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (HB) ohne Faktor-IX-Hemmkörper (FIX-Hemmkörper) ab einem Alter von 12 Jahren

Vom G-BA wurde im Beratungsgespräch am 09. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-309) für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB (FIX-Restaktivität $\leq 2\%$) ohne FIX-Hemmkörper) eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Kurzform: Faktorpräparate bzw. FIX-Präparate) als zVT festgelegt.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die erstmalige Zulassung von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit HA mit FVIII-Hemmkörpern und Patienten mit HB mit FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren erfolgte am 13. Dezember 2024.

Mit der Genehmigung einer Type II-Variation am 22. August 2025 wurde das Anwendungsgebiet von Concizumab erweitert. Concizumab ist nun auch für Patienten mit schwerer HA ohne FVIII-Hemmkörper ($FVIII < 1\%$) und Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB ohne FIX-Hemmkörper ($FIX \leq 2\%$) ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.

Medizinischer Nutzen im Teilanwendungsgebiet A und B basierend auf Zulassung

Der medizinische Nutzen (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis) von Concizumab für Patienten mit einer schweren HA ohne FVIII-Hemmkörper und einer mittelschweren / schweren HB ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) bereits nachgewiesen.

Medizinischer Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet A und B basierend auf den Produkteigenschaften des Wirkstoffs Concizumab für Hämophilie-Patienten ohne Hemmkörper

Da für Concizumab keine Studien im Teilanwendungsgebiet A und B vorliegen, die einen Vergleich zur vom G-BA definierten zVT für das jeweilige Teilanwendungsgebiet ermöglichen, kann formal kein Zusatznutzens im Vergleich zur zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet werden.

Aus Gründen der Transparenz wird die zulassungsbegründende teilrandomisierte klinische Studie Explorer8, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten vergleicht, jeweils in einem separaten Anhang zu Modul 4A (schwere HA; Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) bzw. zu

Modul 4B (mittelschwere / schwere HB; Concizumab vs. Bedarfsbehandlung mit FIX-Präparaten) dargestellt.

Letztendlich resultiert der Zusatznutzen für beide Teilanwendungsgebiete A und B aus den Produkteigenschaften des Wirkstoffes. Concizumab bietet Hämophilie-Patienten ohne Hemmkörper entscheidende Therapie-Vorteile durch die vereinfachte Anwendung und individualisierte Dosierung des Concizumab-Fertigpens bei einem gleichzeitig sehr hohen Blutungsschutz.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.	Ja
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B ohne FIX-Hemmkörper.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX		

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

Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Teilanwendungsgebiet A und B

In der Gesamtschau besteht für Concizumab für Patienten mit schwerer HA ohne FVIII-Hemmkörper sowie mittelschwerer /schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, der sich durch

die Produkteigenschaften des Wirkstoffes v. a. basierend auf der hohen Wirksamkeit (Blutungsschutz bzw. Blutungskontrolle) sowie der sicheren, einfachen und flexiblen Anwendung ergibt:

- Concizumab wirkt FVIII- bzw. FIX-unabhängig und kann somit unabhängig vom Typ der Hämophilie als auch vom Hemmkörperstatus des Patienten eingesetzt werden.
- Concizumab gewährleistet eine individuelle Dosisanpassung, um für jeden Patienten den optimalen Concizumabspiegel im Plasma sicher zu stellen.
- Concizumab stellt eine dringend benötigte faktorunabhängige Erweiterung der Therapielandschaft für Patienten mit HA bzw. HB dar und führt darüber hinaus nicht zur Entwicklung von FVIII- bzw. FIX-Hemmkörpern. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsaktivität des Patienten, aufgrund der innovativen von FVIII- bzw. FIX-unabhängigen Wirkungsweise, ist nach Verabreichung nicht erforderlich, was einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten leistet und potenziell zu einer verbesserten Lebensqualität führt.
- Die Applikation von Concizumab erfolgt als einmal tägliche subkutane Injektion durch einen vorgefüllten Multidose-Pen, was eine schnelle und einfache Verabreichung ermöglicht, gegenüber einer belastenden, komplizierteren intravenösen Gabe. Zusätzlich entfällt eine aufwendige Vorbereitung der Applikation. Concizumab kann dabei außerdem zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden.
- Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden und steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßIGem Behandlungsbedarf das tägliche Leben von Patienten vereinfacht und ihnen maximale Flexibilität bezüglich der Lagerung gewährleistet.
- Der Alhemo®-Fertigpen ist zur Verwendung besonders kurzer (4 mm) und schmaler (bis zu 32G) Injektionsnadeln geeignet. Die Kürze und der Durchmesser der Nadel reduzieren die Schmerzbelastung durch Injektionen und verringern zudem das Risiko, versehentlich intramuskulär, anstatt subkutan zu injizieren.
- Für Patienten mit einer mittelschweren HB steht durch Concizumab erstmals ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper zur Routineprophylaxe als Therapieoption zur Verfügung.
- In klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Concizumab gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

Aufgrund der fehlenden Evidenz im Vergleich zur vom G-BA definierten zVT lässt sich der Zusatznutzen jedoch nicht quantifizieren.

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

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

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

Concizumab ist gemäß Fachinformation als Routineprophylaxe für Patienten mit schwerer HA ohne FVIII-Hemmkörper und Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen.

Die Hämophilie ist eine seltene, angeborene, genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung, welche aufgrund ihres X-chromosomal rezessiven Erbgangs zumeist Männer betrifft.

Die Erkrankung ist auf einen Mangel an FVIII (HA) bzw. FXI (HB) zurückzuführen, welcher durch Veränderungen im FVIII- bzw. FXI-Gen bedingt ist. Die HA stellt die häufigste Form der Hämophilie dar und tritt in etwa 80–85 % aller Fälle dieser Erkrankung auf. Die HB tritt seltener und in geschätzt 15-20 % aller Hämophilie-Fälle auf.

Allgemein zeichnen sich sowohl die HA als auch die HB durch eine übermäßige Neigung zu Blutergüssen, übermäßige Blutungen in Folge von Traumata oder chirurgischen Eingriffen sowie Blutungen aufgrund unklarer Ursache aus (“Spontanblutungen”).

Teilanwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer HA ohne FVIII-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren

Die für das Teilanwendungsgebiet A relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit schwerer HA ohne Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren.

Teilanwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren

Die für das Teilanwendungsgebiet B relevante Zielpopulation umfasst Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ohne Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren.

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

Concizumab deckt den bisher bestehenden medizinischen Bedarf für Patienten mit schwerer HA ohne FVIII-Hemmkörper und Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper ab 12 Jahren in mehrerlei Hinsicht. Für Patienten mit einer mittelschweren HB stellt die Zulassung von Concizumab erstmals die Möglichkeit einer subkutanen Therapie dar.

Teilanwendungsgebiet A: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer HA ohne FVIII-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren

Zur medikamentösen Therapie der HA stehen verschiedene plasmatische und rekombinant hergestellte FVIII-Präparate zur Verfügung, die als Routineprophylaxe und zur Behandlung akuter Durchbruchsblutungen eingesetzt werden. FVIII-Präparate substituieren den fehlenden FVIII und werden intravenös appliziert. Klinische Daten bestätigen, dass die derzeit verfügbaren FVIII-Präparate nicht bei allen Patienten eine vollständige Blutungskontrolle ermöglichen. Außerdem stellen die notwendigen intravenösen Injektionen für die Patienten eine erhebliche physische und psychische Belastung dar, welche sich negativ auf den Lebensalltag auswirkt. Zusätzlich erhöht die intravenöse Applikation das Risiko für Infektionen und Thrombosen. Ein weiteres zentrales Problem im Rahmen der FVIII-Substitutionstherapie ist zudem die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII, die als häufigste Komplikation gilt. Hemmkörper können bei 10–50 % der zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer HA auftreten und reduzieren die Wirksamkeit der Routineprophylaxe erheblich.

Daher hat sich die Therapie der schweren HA in den vergangenen Jahren verstärkt weg von der intravenösen Verabreichung von FVIII-Präparaten hin zu subkutan zu verabreichenden Medikamenten, welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen, entwickelt. Seit 2019 ist zur Routineprophylaxe von Blutungssereignissen bei schwerer HA ohne Hemmkörper (FVIII < 1 %) bzw. seit 2023 zur Routineprophylaxe bei mittelschwerer HA ohne Hemmkörper (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) mit schwerem Blutungsphänotyp der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab zugelassen, welcher sich neben der Faktorsubstitution als zweiter Behandlungsstandard für Patienten mit HA etabliert hat. Mit Marstacimab hat 2024 ein weiterer subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper die Zulassung für die Routineprophylaxe von Patienten mit schwerer HA (FVIII < 1 %) ohne Inhibitoren erhalten.

Neben FVIII-Präparaten und monoklonalen Antikörpern steht darüber hinaus seit 2022 für erwachsene Patienten mit schwerer HA eine zugelassene Gentherapie mit dem Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte jedoch unter „Besonderen Bedingungen“, was bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die zukünftige Rolle von Marstacimab und dem Gentherapeutikum Valoctocogen Roxaparvovec in der Behandlung und Versorgung von Patienten mit schwerer HA ist derzeit noch unklar.

Zukünftige Behandlungsoptionen einer schweren HA sollten, neben der Gewährleistung einer suffizienten Blutungskontrolle, insbesondere die mit einer intravenösen Applikation von FVIII-Präparaten verbundenen Folgekomplikationen sowie die Bildung von Hemmkörpern vermeiden. Ebenfalls sollte die Behandlungsbelastung durch eine patientenfreundliche und einfache Applikationsform, die eine geringe Fehleranfälligkeit aufweist, möglichst geringgehalten werden, um eine potentiell höhere Therapieadhärenz zu ermöglichen.

Bislang stützte sich die blutungsvorbeugende prophylaktische Behandlung der schweren HA vorrangig auf eine individuell angepasste Substitution von FVIII. Seit der Zulassung im Jahr 2021 hat Emicizumab Einzug in nationale und internationale Leitlinien gefunden und gilt als gleichwertiger Therapiestandard für Patienten mit schwerer HA. Der G-BA hat dieser Entwicklung Rechnung getragen, indem er Emicizumab, neben einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten, ebenfalls als zVT zur Behandlung der HA benannt hat. Die Anwendung sowie die Dosierungsberechnung gestalten sich bei Emicizumab jedoch komplex.

Teilanwendungsgebiet B: Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ohne FIX-Hemmkörper ab einem Alter von 12 Jahren

Zur medikamentösen Therapie der HB stehen, analog zur HA, plasmatische und rekombinant hergestellte FIX-Präparate zur Verfügung, die als Routineprophylaxe und zur Behandlung akuter Durchbruchsblutungen eingesetzt werden. FIX-Präparate substituieren den fehlenden FIX und werden, wie FVIII-Präparate, intravenös appliziert. Klinische Daten bestätigen ebenfalls, dass die derzeit verfügbaren FIX-Präparate nicht bei allen Patienten eine vollständige Blutungskontrolle ermöglichen. Auch für HB-Patienten stellen die notwendigen intravenösen Injektionen eine erhebliche physische und psychische Belastung dar, welche sich negativ auf den Lebensalltag auswirkt. Genauso erhöht die intravenöse Applikation das Risiko für Infektionen und Thrombosen. Die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FIX ist auch bei HB-Patienten als häufigste Komplikation zu beobachten. Hemmkörper können mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 14 % bei HB-Patienten beobachtet werden.

Bislang gab es in der Indikation HB jedoch keine zugelassenen subkutan zu verabreichenden Medikamente. Seit 2024 steht mit Marstacimab erstmals ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper zur Routineprophylaxe der schweren HB (FIX < 1 %) ohne Inhibitoren zur Verfügung. Für die mittelschwere HB war jedoch bislang weiterhin kein subkutan zu verabreichendes Medikament zugelassen.

Neben der Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten und der faktorunabhängigen prophylaktischen Therapie mit Marstacimab steht für die Behandlung der mittelschweren und schweren HB seit 2023 eine zugelassene Gentherapie mit dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte, wie die Zulassung des Gentherapeutikums Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren HA bei Erwachsenen, unter „Besonderen Bedingungen“. Welche Rolle Marstacimab und Etranacogen Dezaparvovec zukünftig in der Behandlung und Versorgung von Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB einnehmen werden, ist derzeit noch unklar.

Für Patienten mit einer mittelschweren / schweren HB gilt analog zu Patienten mit einer schweren HA, dass zukünftige Behandlungsoptionen, neben der Gewährleistung einer suffizienten Blutungskontrolle, insbesondere die mit einer intravenösen Applikation von FIX-Präparaten verbundenen Folgekomplikationen sowie die Bildung von Hemmkörpern vermeiden sollten. Ebenfalls sollte die Behandlungsbelastung durch eine patientenfreundliche und einfache Applikationsform, die eine geringe Fehleranfälligkeit aufweist, möglichst geringgehalten werden, um eine potenziell höhere Therapieadhärenz zu ermöglichen.

Fazit: Concizumab adressiert den ungedeckten medizinischen Bedarf in beiden Teilanwendungsgebiet A und B

Zusammenfassend deckt Concizumab den medizinischen Bedarf für Patienten ab 12 Jahren mit schwerer HA bzw. mittelschwerer / schwerer HB, jeweils ohne Hemmkörper auf mehreren Ebenen:

- Concizumab ist zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer schweren HA oder mittelschweren / schweren HB mit und ohne Hemmkörper zugelassen. Concizumab kann somit sowohl unabhängig vom Typ der Hämophilie (A oder B) als auch vom Hemmkörperstatus des Patienten (mit und ohne Hemmkörper) eingesetzt werden.
- Concizumab stellt aufgrund seiner innovativen von FVIII- bzw. FIX-unabhängigen Wirkungsweise eine neue, zugelassene Behandlungsoption zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer HA sowie mittelschwerer / schwerer HB dar. Concizumab stellt somit eine dringend benötigte, faktorunabhängige Erweiterung der Therapielandschaft für Patienten mit HA bzw. HB dar und führt darüber hinaus nicht zur Entwicklung von FVIII- bzw. FIX-Hemmkörpern. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsaktivität des Patienten ist nach Verabreichung nicht erforderlich, was einen wesentlichen Beitrag zur Erleichterung der Krankheitsbürde der Patienten leistet und potenziell zu einer verbesserten Lebensqualität führt.
- Concizumab gewährleistet eine individuelle Dosisanpassung, um für jeden Patienten den optimalen Concizumabspiegel im Plasma sicher zu stellen.
- In klinischen Studien mit langer Beobachtungsdauer wurde gezeigt, dass Concizumab gut verträglich ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.
- Die Applikation von Concizumab erfolgt als einmal tägliche subkutane Injektion durch einen vorgefüllten Multidose-Pen, was eine schnelle und einfache Verabreichung ermöglicht, gegenüber einer belastenden, komplizierteren intravenösen Gabe. Zusätzlich entfällt eine aufwendige Vorbereitung der Applikation. Concizumab kann dabei außerdem zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht werden.

- Concizumab im Multidose-Pen kann nach Öffnung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden und steht somit schnell und einfach jederzeit für eine Verabreichung zur Verfügung, was besonders bei chronischen Erkrankungen mit regelmäßIGem Behandlungsbedarf das tägliche Leben von Patienten vereinfacht und ihnen maximale Flexibilität bezüglich der Lagerung gewährleistet.
- Der Alhemo®-Fertigpen ist zur Verwendung besonders kurzer (4 mm) und schmaler (bis zu 32G) Injektionsnadeln geeignet. Die Kürze und der Durchmesser der Nadel reduzieren die Schmerzbelastung durch Injektionen und verringern zudem das Risiko, versehentlich intramuskulär, anstatt subkutan zu injizieren.

Concizumab stellt somit eine bedeutende und innovative Erweiterung der Behandlungsoptionen für Patienten ab 12 Jahren mit schwerer HA bzw. mittelschwerer / schwerer HB, jeweils ohne Hemmkörper dar. Für Patienten mit einer mittelschweren HB stellt Concizumab zudem die erste FIX-unabhängige Therapie dar, die auch die Vorteile einer subkutanen Applikation mit sich bringt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.	1.867 ^b (1.751–2.015)
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B ohne FIX-Hemmkörper.	343 ^b (285–488)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Median FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ^b	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.	Gesamte Zielpopulation: HA-Patienten (ab 12 Jahren)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	1.867 ^c (1.751–2.015)
B	Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B ohne FIX-Hemmkörper.	Gesamte Zielpopulation: HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	343 ^c (285–488)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten c: Median FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HA: Hämophilie A; HB: Hämophilie B				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet				
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung ^b	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
A	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	Concizumab (Alhemo [®]) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	491.306,99	
		Concizumab (Alhemo [®]) 0,2 mg/kg KG 1 x täglich	695.980,22	
		Concizumab (Alhemo [®]) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich	859.718,80	
B	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Concizumab (Alhemo [®]) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	491.306,99	
		Concizumab (Alhemo [®]) 0,2 mg/kg KG 1 x täglich	695.980,22	
		Concizumab (Alhemo [®]) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich	859.718,80	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten.				
HA: Hämophilie A; HB: Hämophilie B; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm				

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population / Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
A	Patienten mit einer HA	Rekombinante FVIII-Präparate		
		Damoctocog alfa pegol (Jivi [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	202.706,03 – 283.696,61
		Efanesoctocog alfa (Altevoc [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	248.564,11 – 248.591,02
		Efmorocetocog alfa (Elocta [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	194.482,69 – 323.966,82
		Lonoctocog alfa (Afstyla [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	119.808,28 – 430.059,63
		Moroctocog alfa (ReFacto AF [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	147.442,95 – 427.875,63
		Octocog alfa (Advate [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	157.507,21 – 453.456,65
		Octocog alfa (Recombinant Antihämophilie Faktor [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	181.514,48 – 543.976,65
		Octocog alfa (Kovaltry [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	136.623,30 – 388.723,38
		Ruriocetocog alfa pegol (Adynovi)	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	234.861,49 – 281.940,03
		Simocetocog alfa (Nuwiq [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	147.442,95 –

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population / Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
				427.875,63
		Simoctocog alfa (Vihuma [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	147.442,95 – 427.875,63
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	149.194,95 – 363.600,95
		Turoctocog alfa Pegol (Esperoct [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	260.936,96 – 260.963,87
		Humanplasmatische FVIII-Präparate		
		FVIII-Präparat (Fanhdi [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	135.367,53 – 403.800,23
		FVIII-Präparat (Beriatec [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	190.843,88 – 502.881,30
		FVIII-Präparat (Faktor VIII SDH Intersero [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	169.648,33 – 504.874,20
		FVIII-Präparat (Haemate [®] P)	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	256.545,10 – 765.586,40
		FVIII-Präparat (Haemoctin [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	169.648,33 – 504.874,20
		FVIII-Präparat (Immunate [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	264.946,18 – 695.904,25
		FVIII-Präparat (Octanate [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	169.648,33 – 504.874,20
		FVIII-Präparat (Voncento [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	266.033,88 – 698.760,38
		FVIII-Präparat (Wilate [®])	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	275.399,78 – 723.337,65
		Monoklonale Antikörper		

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population / Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
B	Patienten mit einer HB	Emicizumab (Hemlibra [®]) 1 x wöchentlich	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	314.578,24
		Emicizumab (Hemlibra [®]) Alle 2 Wochen	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	307.248,16
		Emicizumab (Hemlibra [®]) Alle 4 Wochen	HA-Patienten (ab 12 Jahren)	304.621,85
Rekombinante FIX-Präparate				
		Albutreponon-acog alfa (Idelvion [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	261.594,55 – 368.283,41
		Nonacog alfa (BeneFIX [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	330.066,33 – 440.016,66
		Nonacog gamma (Rixubis [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	347.840,87 – 661.452,36
		Nonacog beta pegol (Refixia [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	318.041,62 – 318.068,53
		Eftrononacog alfa (Alprolix [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	240.527,09 – 335.064,49
		Humanplasmatische FIX-Präparate		
		FIX-Präparat (AlphaNine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	157.881,19 – 368.600,69
		FIX-Präparat (Octanine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	185.170,41 – 432.274,94
		FIX-Präparat (Haemonine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	195.720,74 – 456.892,98
		FIX-Präparat (Immunine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	165.007,81 –

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population / Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
				438.392,34
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				
b: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten				
FVIII: Blutgerinnungsfaktor VIII; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HA: Hämophilie A; HB: Hämophilie B				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Dosierung

Die Behandlung soll im blutungsfreien Zustand begonnen werden.

Die Behandlung mit rFVIIa sollte mindestens 12 Stunden vor Beginn der Concizumab Therapie, die Behandlung mit aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrate) mindestens 48 Stunden vorher abgesetzt werden. Die prophylaktische Anwendung von Faktor-VIII- (FVIII) und Faktor-IX- (FIX) Produkten sollte zwei Halbwertszeiten vor Beginn der Concizumab-Prophylaxe beendet werden. Es liegen keine klinischen Studiendaten vor, die den Umstieg von Nicht-Faktor-Therapien auf Concizumab unterstützen. Ein Auswaschintervall von ungefähr 5 Halbwertszeiten der vorherigen Therapie, basierend auf der in der jeweiligen SmPC angegebenen Halbwertszeit, kann vor Beginn der Concizumab-Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Hämostatische Unterstützung mit Faktorprodukten oder Bypassing-Präparaten kann während des Wechsels von nicht-faktorbasierten Produkten erforderlich sein.

Das empfohlene Dosierungsschema ist

- Tag 1: eine Aufsättigungsdosierung 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 im vorliegenden Modul unten in Tabelle 11-12 angegeben.

Tabelle 11-12: 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

kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ng: Nanogramm

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

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

Dauer der Behandlung

Alhemo® ist für die Langzeitprophylaxe bestimmt.

Versäumte Dosis

Concizumab kann zu jeder Tageszeit verabreicht werden.

Es ist wichtig, dass sich jeder Patient an seine tägliche Dosierung hält. Die Adhärenz ist in den ersten 4 Wochen besonders wichtig, um sicherzustellen, dass, basierend auf der Plasmakonzentration von Concizumab in Woche 4, eine korrekte Erhaltungsdosis festgelegt

wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation unter Dosierung). Patienten, die während dieser Zeit Dosen versäumen, sollten die Behandlung so bald wie möglich mit der anfänglichen Tagesdosis von 0,2 mg/kg fortsetzen und ihren Arzt informieren.

Versäumte Dosen nach Festlegung der Erhaltungsdosis

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

- 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 FVIII, FIX oder 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 FVIII, FIX oder 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 begrenzte 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 Septikämie), kann ein Risiko für thromboembolische Ereignisse oder disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) bestehen. In jeder dieser Situationen muss der Nutzen einer Behandlung mit Concizumab gegen die Risiken dieser Komplikationen abgewogen werden.

Auswirkungen von Concizumab auf Gerinnungstests

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

Sonstige Bestandteile

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

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

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

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

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

Eine additive und manchmal synergistische Erhöhung des Thrombin-Peaks, wie im Thrombin-Generierungstest quantifiziert, wurde im Plasma von Hämophilie-Patienten beobachtet, die eine prophylaktische Behandlung mit Concizumab erhielten und gleichzeitig rFVIII, rFIX oder Bypass-Mittel wie rFVIIa und aPCC erhielten. Abhängig von den Konzentrationen von Concizumab und den hämostatischen Mitteln reichte die Wirkung auf den Thrombin-Peak von additiv bei allen hämostatischen Mitteln bis hin zu einer zusätzlichen Erhöhung um 40 % bei rFVIIa, 33 % bei aPCC, 22 % bei rFVIII und weniger als 13 % bei rFIX.

Die Zugabe von Concizumab zu Plasma, das ein sequenzidentisches Analogon (SIA) von Emicizumab enthielt, führte zu einer 33 % synergistischen Wirkung, ohne die bekannte positive Wechselwirkung zwischen Emicizumab-SIA und aPCC oder die negative Wechselwirkung zwischen Emicizumab-SIA und rFVIII zu verstärken. Die Arzneimittelwechselwirkung zwischen Concizumab und rFVIIa hielt an, wenn sie mit Emicizumab-SIA kombiniert wurde.

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 Daten aus der Überwachung nach Markteinführung und 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 475 Expositionsjahre exponiert.

In der nachstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Klassifizierung (Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnung) aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden gemäß der folgenden Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, siehe Tabelle 2 der Fachinformation bzw. Tabelle 11-13 des Dossiers.

Tabelle 11-13: 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.