

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 01.10.2025

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Hemmung eines stabilen Wundverschlusses durch den Gewebefaktor-Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI).....	9
Abbildung 2-2: Hemmung des Gewebefaktor-Inhibitors (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) durch Concizumab und damit Förderung eines stabilen Wundverschlusses	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
a	Aktivierter Gerinnungsfaktor (z. B. Faktor IIa)
APC	Aktiviertes Protein C
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FI	Blutgerinnungsfaktor I
FII	Blutgerinnungsfaktor II
FIV	Blutgerinnungsfaktor IV
FV	Blutgerinnungsfaktor V
FVII	Blutgerinnungsfaktor VII
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FX	Blutgerinnungsfaktor X
FXI	Blutgerinnungsfaktor XI
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII
HA	Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)
HAwI	Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern
HB	Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel)
HBwI	Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern
Ig	Immunglobulin
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n.v.	Nicht verfügbar
PZN	Pharmazentralnummer
TF	Gewebefaktor (Tissue Factor)
TFPI	Gewebefaktor-Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff	Concizumab
Handelsname	Alhemo®
ATC-Code	B02BX10
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
n.v.	EU/1/24/1881/001	1 ml Lösung enthält 10 mg Concizumab	1 Fertigpen (15 mg/1,5 ml) ^a
n.v.	EU/1/24/1881/002	1 ml Lösung enthält 10 mg Concizumab	5 Fertigpens (Bündelpackung) (je 15 mg/1,5 ml) ^a
19168191	EU/1/24/1881/003	1 ml Lösung enthält 40 mg Concizumab	1 Fertigpen (60 mg/1,5 ml)
n.v.	EU/1/24/1881/004	1 ml Lösung enthält 40 mg Concizumab	5 Fertigpens (Bündelpackung) (je 60 mg/1,5 ml) ^a
19168216	EU/1/24/1881/005	1 ml Lösung enthält 100 mg Concizumab	1 Fertigpen (150 mg/1,5 ml)
n.v.	EU/1/24/1881/006	1 ml Lösung enthält 100 mg Concizumab	5 Fertigpens (Bündelpackung) (je 150 mg/1,5 ml) ^a
19168222	EU/1/24/1881/007	1 ml Lösung enthält 100 mg Concizumab	1 Fertigpen (300 mg/3,0 ml)

a: Diese Wirkstärke bzw. Packungsgröße von Concizumab wurde am 13.12.2024 zugelassen, befindet sich jedoch aktuell in Deutschland nicht im Vertrieb.

mg: Milligramm; ml: Milliliter; n.v.: nicht verfügbar; PZN: Pharmazentralnummer

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Concizumab (Alhemo[®]) ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der bereits seit Dezember 2024 für die Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit

- einer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor-VIII-Hemmkörper (HAWI)
- einer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit Faktor-IX-Hemmkörpern (HBWI)

zugelassen ist [1].

Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung vorgelegt und bezieht sich ausschließlich auf die Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (HA; Faktor VIII [FVIII] < 1 %) ohne FVIII-

Hemmkörper oder mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (HB; Faktor IX [FIX] $\leq 2\%$) ohne FIX-Hemmkörper.

Concizumab gehört der pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika an. Im Gegensatz zur Substitution von Gerinnungsfaktoren erreicht Concizumab eine Thrombingenerierung bei Patienten mit HA und HB über alternative Mechanismen [2]. Durch die spezifische Bindung an den Gewebefaktor-Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) vermindert Concizumab dessen gerinnungshemmende Wirkung [3, 4]. Dadurch wirkt Concizumab gerinnungsfördernd, unabhängig von FVIII und FIX. Die Anwendung erfolgt einmal täglich subkutan mittels vorgefülltem Multidose-Fertigpen.

Die Hämostase

Die Summe aller physiologischen Prozesse, die zum Stillstand einer Blutung führen, wird unter dem Begriff Hämostase zusammengefasst. Generell kann die Hämostase in zwei Teilvergänge untergliedert werden, die gleichzeitig ablaufen und mechanistisch miteinander verbunden sind: die primäre Hämostase und die sekundäre Hämostase [5]. Die primäre Hämostase beschreibt die durch eine Endothelverletzung ausgelöste Bildung eines Thrombozyten-Netzwerkes, welches den Gefäßdefekt zunächst lose verschließt. Das Thrombozyten-Netzwerk wird im Rahmen der sekundären Hämostase durch einen quervernetzten Fibrin thrombus fest verschlossen [5, 6]. Die Fibrinfäden (auch: Fibrinpolymere) entstehen als Resultat einer stufenartigen Aktivierung von verschiedenen Gerinnungsfaktoren, auch Gerinnungskaskade genannt, bei denen es sich um Plasmaproteine handelt [5, 6]. Die einzelnen Faktoren werden mittels römischer Zahlen benannt, wobei der angehängte Kleinbuchstabe „a“ einen aktvierten Faktor kennzeichnet [7].

Um den komplexen Vorgang der sekundären Hämostase zu beschreiben, hat sich ein zellbasiertes Modell etabliert [8]. Dabei werden drei sich überlappende Phasen der Blutgerinnung beschrieben: Initiation, Amplifikation und Propagation.

Phase I: Initiation der Blutgerinnung

Während der Initiation treten durch eine Endothelverletzung extravaskuläre Zellen in den Blutstrom, die den sogenannten Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) auf ihrer Oberfläche tragen. Der TF aktiviert zunächst Proconvertin (Faktor VII) und bildet gemeinsam mit dem aktvierten Faktor den Faktor-VIIa-/TF-Komplex, der zur Aktivierung der Thrombokinase (Faktor X) führt. Die aktivierte Thrombokinase (Faktor Xa) führt dann gemeinsam mit Akzelerin (Faktor Va) als Prothrombinase-Komplex zu einer Aktivierung von Prothrombin (Faktor II), so dass Thrombin (Faktor IIa) entsteht. Zu Beginn wird nur eine geringe Menge Thrombin gebildet. Diese reicht jedoch aus, um in der folgenden Phase der Amplifikation eine deutlich verstärkte Thrombin-Bildung auszulösen, indem Thrombin (Faktor IIa) weitere Mengen Proakzelerin (Faktor V) sowie die Faktoren Antihämophiles Globulin A (Faktor VIII) und den Rosenthal-Faktor (Faktor XI) aktiviert [5-8].

Phase II: Amplifikation

Der aktivierte Rosenthal-Faktor (Faktor XIa) aktiviert den Faktor Antihämophiles Globulin B (Faktor IX), der gemeinsam mit dem aktivierte Antihämophilen Globulin A (Faktor VIIIa) als sogenannter Tenase-Komplex zu einer verstärkten Aktivierung der Thrombokinase (Faktor X) führt. Die aktivierte Thrombokinase (Faktor Xa) bildet daraufhin gemeinsam mit Akzelerin (Faktor Va), wie in der Initiationsphase, den Prothrombinase-Komplex. Im Vergleich zur Initiation wird der Prothrombinase-Komplex nun in größerem Umfang gebildet, wodurch mehr Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) aktiviert wird [5-8].

In der Amplifikationsphase werden durch die zu Beginn noch geringen Mengen Thrombin zusätzlich Thrombozyten, Faktor XI, Faktor V und Faktor VIII aktiviert. Der von-Willebrand-Faktor löst sich von Faktor VIIIa [5-8].

Phase III: Propagation

Nach der Umwandlung großer Mengen von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) kommt es im Schritt der Propagation zu einer effizienten Fibrinbildung, indem Thrombin (Faktor IIa) das Fibrinogen (Faktor I) in Fibrinmonomere (Faktor Ia) spaltet, die sich dann wiederum zu Fibrinpolymeren zusammenlagern können. Die Fibrinpolymere werden durch den aktivierte fibrinstabilisierenden Faktor (Faktor XIIIa) quervernetzt, was zu einem besonders stabilen Halt führt. Die Aktivierung von Faktor XIIIa erfolgt ebenfalls durch Thrombin (Faktor IIa) [5-8].

Der sogenannte "Thrombin-Burst" beschreibt die plötzliche und massenhafte Bildung von Thrombin in der Propagationsphase. Sobald durch den Tenase-Komplex und den Prothrombinase-Komplex eine ausreichende Menge an Thrombin erzeugt wird, reicht diese Menge aus, um genügend Fibrin für die Quervernetzung zu produzieren. Dies führt zu einer effizienten Fibrinbildung und Stabilisierung des Blutgerinnsels [5-8].

Regulation der Hämostase durch Inhibitoren

Nach der Aktivierung der Hämostase durchläuft das Gerinnungssystem nicht nur eine Verstärkung (Amplifikation und Propagation), sondern auch eine gezielte Regulation, um eine überschießende Gerinnung zu verhindern sowie ein Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Gerinnungshemmung zu schaffen. Dies geschieht durch spezifische Inhibitoren, die an verschiedenen Stellen der Gerinnungskaskade eingreifen.

Ein zentraler Inhibitor ist der TFPI, der die Initiation der Gerinnung kontrolliert, indem er die Aktivierung der Thrombokinase hemmt und damit die Bildung von Thrombin begrenzt. Der TFPI ist ein Glykoprotein, das vor allem in mikrovaskulären Endothelzellen produziert wird und zu den multivalenten Protease-Inhibitoren des Kunitz-Typs gehört [9, 10]. Der TFPI weist insgesamt 3 tandemartig angeordnete Kunitz-Domänen auf [9]. Bei einer Kunitz-Domäne handelt es sich um eine Protease-hemmende Proteindomäne. Insbesondere die Kunitz-1- und Kunitz-2-Domäne sind für die gerinnungshemmende Wirkung des TFPI entscheidend. Die Kunitz-1-Domäne bindet an das aktive Zentrum des Faktor VIIa, wenn dieser als Faktor-VIIa-/TF-Komplex vorliegt [11]. Die Kunitz-2-Domäne bindet an das aktive Zentrum des Faktor Xa

[11]. In seiner Rolle als physiologischer Gerinnungshemmer bindet der TFPI zunächst mit der Kunitz-2-Domäne an den Faktor Xa und bildet erst danach als Faktor-Xa-/TFPI-Komplex über die Kunitz-1-Domäne den Faktor-VIIa-/TF-Komplex [11]. Dadurch entsteht schließlich ein tetramolekularer Inhibitorkomplex (TF:VIIa:TFPI:Xa), der die weitere Aktivierung der Thrombokinase hemmt (Abbildung 2-1).

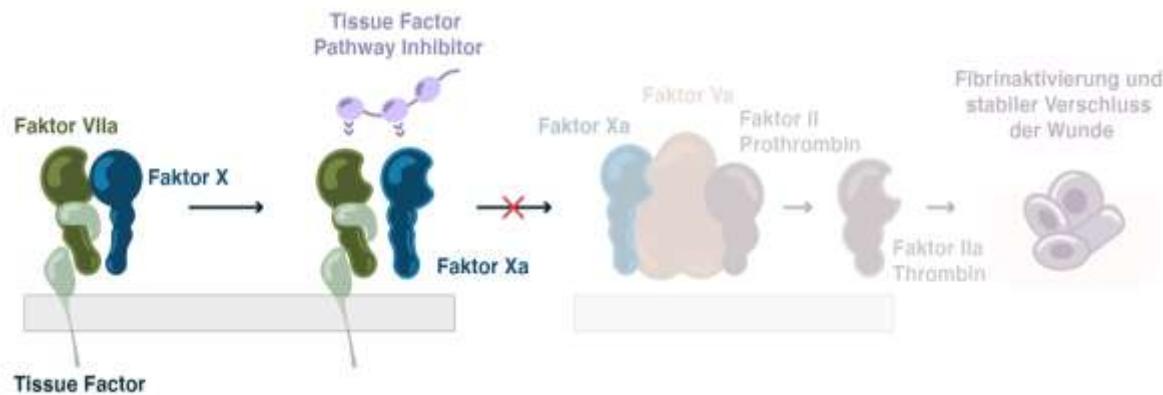


Abbildung 2-1: Hemmung eines stabilen Wundverschlusses durch den Gewebefaktor-Inhibitor (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI)

Vereinfachte und schematische Darstellung. Quelle: Eigene Darstellung nach [12]

Concizumab nutzt als Anti-TFPI-Antikörper die Hemmung dieser physiologischen TFPI-Funktion, um so seine gerinnungsfördernde Wirkung zu entfalten (siehe „Der FVIII- und FIX-unabhängige Wirkmechanismus von Concizumab“).

Zusätzlich spielt in der Regulation der Hämostase Antithrombin als körpereigenes Antikoagulans eine entscheidende Rolle, indem es Thrombin und andere Serinproteasen (z. B. Faktor Xa) hemmt [13]. Diese Hemmung wird durch Heparin verstärkt, was eine effektive Kontrolle der Thrombin-Aktivität ermöglicht [13]. Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist das aktivierte Protein C (APC)-System, welches gemeinsam mit seinem Kofaktor Protein S einen Komplex bildet, welcher die Faktoren Va und VIIIa proteolytisch spaltet und inaktiviert [13].

Durch die beschriebenen Mechanismen wird die Propagation der Gerinnung unterbrochen und die Bildung von weiterem Thrombin gehemmt, wodurch ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Gerinnungshemmung erzielt wird.

Pathophysiologie der HA und HB

HA und HB gehören zu den seltenen, angeborenen Blutgerinnungsstörungen. Patienten mit einer HA leiden an einem FVIII-Mangel, Patienten mit einer HB dagegen an einem FIX-Mangel [14, 15]. Die noch vorhandene Restaktivität der Gerinnungsfaktoren bestimmt den

Schweregrad der Hämophilie. Basierend auf laborchemischen Messungen des Gerinnungsfaktorspiegels wird eine Hämophilie entsprechend in die Schweregrade „schwer“ (Faktorspiegel < 1 %), „mittelschwer“ (Faktorspiegel 1–5 %) und „mild“ (Faktorspiegel > 5 %-40 %) unterteilt [15, 16].

HA und HB werden X-chromosomal rezessiv vererbt. Aufgrund dieser Vererbung manifestiert sich die Hämophilie zumeist bei Männern (Karyotyp 46:XY), während Frauen (Karyotyp 46:XX) in der Regel symptomlose Trägerinnen (Konduktorinnen) sind [14, 17].

Bei Hämophilie-Patienten führt der Mangel an Gerinnungsfaktoren trotz einer normalen Initiation der Blutgerinnung zu einer unzureichenden Bildung des intrinsischen Tenase-Komplexes (Komplex aus Faktor IXa und Faktor VIIIa) während der Propagation. Dadurch sind auch die nachfolgenden Schritte der Gerinnungskaskade beeinträchtigt. In der Folge werden die für einen stabilen Wundverschluss elementaren Fibrinpolymere nicht oder nur unzureichend gebildet, was zu einer lebenslang erhöhten Blutungsneigung bei den Betroffenen führt [17, 18]. Als physiologische Folge der aus dem FVIII- bzw. FIX-Mangel resultierenden Blutgerinnungsstörung kommt es entweder spontan oder als Antwort auf ein Trauma zu starken Blutungen. Diese treten vor allem in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen auf [2].

Der FVIII- und FIX-unabhängige Wirkmechanismus von Concizumab

Concizumab ist ein Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der spezifisch an den TFPI bindet und diesen hemmt [19]. Dieser von FVIII- und FIX-unabhängige Wirkmechanismus unterscheidet sich grundlegend von traditionellen HA- und HB-Therapien, die auf der Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren basieren [2].

Concizumab interagiert gezielt mit der Kunitz-2-Domäne des TFPI und verhindert so die Bildung des tetramolekularen Inhibitorkomplexes (siehe Abschnitt „Regulation der Hämostase durch Inhibitoren“) [3]. Durch die Hemmung des TFPI kann dieser seine physiologische Rolle als Gerinnungshemmer nicht mehr wahrnehmen. Infolgedessen wird die Thrombokinase (Faktor X) weiterhin vom Faktor-VIIa-/TF-Komplex der Initiationsphase aktiviert. Concizumab sorgt so dafür, dass ausreichend Thrombin gebildet wird, was letztendlich die Fibrinogenierung ermöglicht. Dies führt zur Bildung stabiler Wundverschlüsse nach Endothelverletzungen [9, 19], und zwar unabhängig von den Gerinnungsfaktoren VIII und IX (Abbildung 2-2).

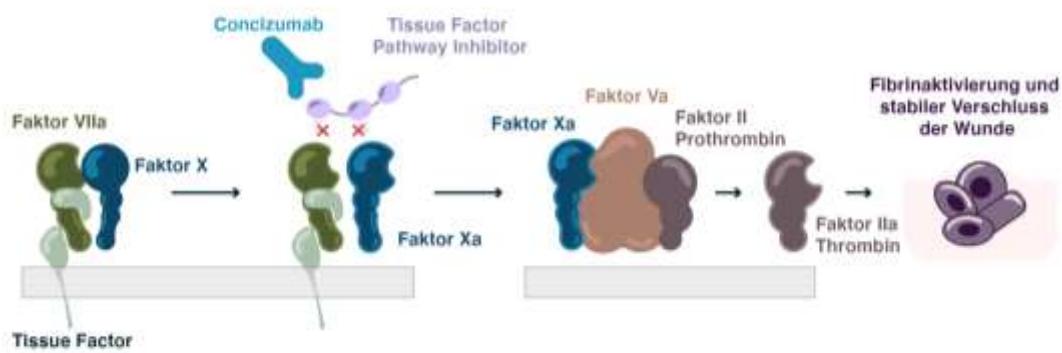


Abbildung 2-2: Hemmung des Gewebefaktor-Inhibitors (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI) durch Concizumab und damit Förderung eines stabilen Wundverschlusses

Vereinfachte und schematische Darstellung. Quelle: Eigene Darstellung nach [12]

Fazit

Concizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper und der erste zugelassene Wirkstoff, der für die Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer HA oder einer HB mit oder ohne Hemmkörper bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen ist. Der neuartige Wirkmechanismus von Concizumab als Anti-TFPI-Antikörper ermöglicht eine gerinnungsfördernde Wirkung unabhängig von FVIII und FIX, wodurch eine routinemäßige Überwachung der FVIII- bzw. FIX-Aktivität nach Verabreichung nicht erforderlich ist [1]. Concizumab stellt eine dringend benötigte, faktorunabhängige Erweiterung der Therapielandschaft für Patienten mit HA und HB dar und führt darüber hinaus nicht zur Entwicklung von FVIII- bzw. FIX-Hemmkörpern [1]. Aufgrund der subkutanen Applikation mit einem vorgefüllten Multidose Fertigpen ist die Anwendung einfach und flexibel. Dies minimiert das Risiko von Anwendungsfehlern und reduziert die Therapielast für Patienten erheblich. Für Patienten mit einer mittelschweren HB stellt die Zulassung von Concizumab zudem erstmals die Möglichkeit einer subkutanen Therapieoption dar.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

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

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

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

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Die in Tabelle 2-4 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Concizumab entnommen [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel, wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zum Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, wurden anhand der Fachinformation von Concizumab sowie Primär- und Sekundärliteratur dargestellt (siehe Referenzliste). Die Primär- und Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Alhemo, Stand: 08/2025. 2025 [Zugriff am: 15.09.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025137/alhemo-r>.

2. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. 2020 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbare 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.
3. 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.
4. Shapiro, A.D., Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv*, 2021. 5(1): p. 279.
5. Gale, A.J., Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*, 2011. 39(1): p. 273-80.
6. Miyazawa, K., A.L. Fogelson, and K. Leiderman, Inhibition of platelet-surface-bound proteins during coagulation under flow I: TFPI. *Biophys J*, 2023. 122(1): p. 99-113.
7. Giangrande, P.L., Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors. *Br J Haematol*, 2003. 121(5): p. 703-12.
8. Hoffman, M. and D.M. Monroe, 3rd, A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 2001. 85(6): p. 958-65.
9. Chowdary, P., Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *Int J Hematol*, 2020. 111(1): p. 42-50.
10. Ameri, A., et al., Expression of tissue factor pathway inhibitor by cultured endothelial cells in response to inflammatory mediators. *Blood*, 1992. 79(12): p. 3219-26.
11. Broze, G.J., Jr. and T.J. Girard, Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012. 17(1): p. 262-80.

12. 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.
13. Neubauer, K. and B. Zieger, Endothelial cells and coagulation. *Cell Tissue Res*, 2022. 387(3): p. 391-398.
14. Castaman, G. and D. Matino, Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*, 2019. 104(9): p. 1702-1709.
15. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.
16. Miesbach, W., et al., Treatment Options in Hemophilia. *Dtsch Arztebl Int*, 2019. 116(47): p. 791-798.
17. Bowen, D.J., Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol*, 2002. 55(2): p. 127-44.
18. 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.
19. Shapiro, A.D., et al., Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Advances*, 2022. 6(11): p. 3422-3432.