

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab (Alhemo[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 B

*Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten
ab einem Alter von 12 Jahren
mit mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktor IX $\leq 2\%$)
ohne Faktor-IX-Hemmkörper*

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: 01.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapienkosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	101
3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie B	14
Tabelle 3-2: Häufigkeit von Blutungen bei schwerer HB nach Lokalisation	14
Tabelle 3-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	22
Tabelle 3-4: Im DHR gemeldete substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 5 %) und schwerer HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Inhibitor 2017 bis 2023	29
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-6: Männliche Bevölkerung in Deutschland und Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren HB (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 5 %) und schweren HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Hemmkörper je Altersklasse	33
Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenzrate für 2025 je Altersgruppe	34
Tabelle 3-8: Schätzung der substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 5 %) und schwerer HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Hemmkörper ab 12 Jahren in Deutschland 2025	35
Tabelle 3-9: Schätzung der substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 2 %) bzw. schwerer HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Hemmkörper ab 12 Jahren in Deutschland 2025	37
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025	38
Tabelle 3-11: Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030	39
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-19: Jahrestherapienkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	73
Tabelle 3-20: Individuelle Erhaltungsdosis basierend auf der Concizumab-Plasmakonzentration	81

Tabelle 3-21: Unerwünschte Wirkungen aus gepoolten klinischen Studien mit Concizumab.....	91
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	93
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96
Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie	16
Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und gesunder Frau	17
Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorin.....	17
Abbildung 3-4: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und Konduktorin	18
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Concizumab in der Indikation mittelschwere HB (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 %) und schwere Hämophilie B (Faktorrestaktivität ≤ 1 %) ohne Hemmkörper.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRM	Cross-Reacting Material
CTIS	Clinical Trials Information System
DHR	Deutsches Hämophilieregister
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
E	Einheit
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHL	Verlängerte Halbwertszeit (Extended Half Life)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FIXa	Aktivierter FIX
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
FVIIIa	Aktivierter FVIII
FXa	Aktivierter Gerinnungsfaktor X
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
HA	Hämophilie A
HB	Hämophilie B
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
H-PPQ	Haemophilia patient preference questionnaire
I.E.	Internationale Einheit
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITI	Immuntoleranzinduktion

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Immuntoleranztherapie
IU	International Unit
kg	Kilogramm
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient Included
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Anzahl der Patienten, mit dem jeweiligen Ereignis
N	Anzahl aller relevanten Patienten
NCT	National Clinical Trial
ng	Nanogramm
ÖHG	Österreichische Hämophiliegesellschaft
PT	Prothrombinzeit
PTZ	Plasmathrombinzeit
PZN	Pharmazentralnummer
rIX	Rekombinant herstellter Gerinnungsfaktor IX
rVIIa	Rekombinant herstellter Gerinnungsfaktor VIIa
rVIIa	Rekombinant herstellter Gerinnungsfaktor VII
rVIII	Rekombinant herstellter Gerinnungsfaktor VIII
SGB	Sozialgesetzbuch
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TPZ	Thromboplastinzeit
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
ZVK	Zentraler Venenkatheter
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 ab einem Alter von 12 Jahren mit:

- Schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, Faktor VIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper
- Mittelschwerer / schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Hemmkörper [1].

Die Zulassung von Concizumab (Alhemo[®]) für die Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A (HA) oder Hämophilie B (HB) mit Hemmkörpern bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren besteht bereits seit 2024. Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung zur Routineprophylaxe von Blutungen bei schwerer HA bzw. mittelschwerer / schwerer HB ohne Hemmkörper vorgelegt. Die Angaben im vorliegenden Modul 3B beschränken sich auf das relevante Teilanwendungsgebiet HB. Ausführungen für das Teilanwendungsgebiet HA finden sich in Modul 3A.

Relevantes Anwendungsgebiet für das vorliegende Modul 3B

Alhemo[®] wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB (angeborener Faktor-IX-Mangel, Faktor IX ≤ 2 %) ohne Faktor-IX-Hemmkörper (FIX-Hemmkörper) [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird im vorliegenden Dossier für das benannte relevante Anwendungsgebiet die Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten (Kurzform: Faktorpräparate bzw. FIX-Präparate) benannt.

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).

Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde im Beratungsgespräch am 09. Februar 2023 (Beratungsanforderung 2022-B-309) für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer / schwerer HB (Faktor IX $\leq 2\%$) eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten als zVT festgelegt [2].

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 3.1 basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie der Fachinformation von Concizumab.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novo Nordisk 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. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-309 Concizumab als Prophylaxe von Blutungseignissen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B. 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Im Folgenden beschränken sich die Angaben auf das für das vorliegende Modul 3B relevante Teilanwendungsgebiet HB. Ausführungen für das Teilanwendungsgebiet HA finden sich in Modul 3A.

Beschreibung der Erkrankung

Die HB (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, [ICD-10]: D67), oft als "Bluterkrankheit" bekannt, 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 aktuellem Stand der medizinischen Forschung handelt es sich bei der HB um eine unheilbare Erkrankung. Die lebenslang erhöhte Blutungsneigung führt bei den Patienten zu einer erhöhten Morbidität [1]. HB ist durch das Auftreten spontaner oder traumatischer Blutungen charakterisiert, die potenziell lebensbedrohlich sein können [2, 3]. Die Erkrankung ist auf einen Mangel an FIX zurückzuführen [4], welcher durch Veränderungen im FIX-Gen bedingt ist [1, 5]. Dabei wird das individuelle Blutungsrisiko maßgeblich durch die verbleibende Restaktivität des FIX bestimmt [6]. Diese Variable beeinflusst direkt die Schwere der Erkrankung und das Risiko für Blutungskomplikationen [2, 7].

HB tritt in geschätzt 15–20 % aller Hämophilie-Fälle auf [1]. Basierend auf der laborchemischen Bestimmung des FIX-Spiegels erfolgt die Einteilung der HB in die Schweregrade „schwer“ (Faktorspiegel < 1 %), „mittelschwer“ (Faktorspiegel 1–5 %) und „mild“ (Faktorspiegel > 5–40 %) (siehe Tabelle 3-1) [1, 5, 8]. Diese Einteilung ist für die Behandlungsstrategie und das Management der Erkrankung entscheidend, da Patienten mit geringeren Faktorspiegeln ein höheres Risiko für häufigere und schwerere Blutungen haben.

Tabelle 3-1: Schweregrade der Hämophilie B

Schweregrad	FIX-Spiegel	Internationale Einheiten/ml Vollblut	Blutungsverhalten
Mild	> 5-40 %	> 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 Gelenken oder Muskeln, vor allem bei Fehlen eines erkennbaren hämostatischen Ereignisses
Quelle: [1]			
FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; I.E.: Internationale Einheit; ml: Milliliter			

Der Schweregrad einer HB korreliert mit der Häufigkeit, Lokalisation und den Ursachen von Blutungseignissen. Während bei einer milden HB Blutungen in der Regel nur nach schweren Verletzungen, Traumata oder Operationen auftreten, kommt es bei einer mittelschweren HB schon nach geringfügigen Traumata oder Operationen zu verlängerten Blutungen [6, 8]. Spontane Blutungen treten bei dieser Form jedoch nur selten auf. Im Gegensatz dazu geht eine schwere HB mit einer ausgeprägten Blutungsneigung einher, die sich in häufigen spontanen Blutungsepisoden manifestiert, insbesondere in Gelenken und Muskeln [6]. Tabelle 3-2 bietet eine Übersicht zu der Häufigkeit von Blutungen bei schwerer HB nach deren Lokalisation.

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

Lokalisation der Blutung	Häufigkeit
Gelenke	
Häufiger in Scharniergegelenken: Knöchel, Knie, Ellenbogen	70–80 %
Weniger häufig in mehrachsigen Gelenken: Schultern, Handgelenke, Hüften	
Muskeln	10–20 %
Andere Lokalisationen (starke Blutungen)	5–10 %

Lokalisation der Blutung	Häufigkeit
Zentrales Nervensystem	< 5 %
Quelle: [1]	

Trotz ihrer geringeren Häufigkeit können allen voran schwerwiegende Blutungen in kritischen Bereichen wie dem Zentralnervensystem, dem Gehirn, Hals oder Magen-Darm-Trakt erhebliche gesundheitliche Folgen haben [1]. Diese differenzierte Betrachtung der Blutungslokalisierungen bei HB verdeutlicht die Notwendigkeit einer individuell angepassten Behandlung, um das Risiko und die Auswirkungen von Blutungsepisoden zu minimieren [1].

Rolle von Gerinnungsfaktor IX in der Blutgerinnungskaskade

Die Hämostase (Blutgerinnung) ist ein vielschichtiger biologischer Prozess. Bei Beschädigung eines Blutgefäßes wird eine komplexe Gerinnungskaskade aktiviert, die zur Bildung eines stabilen Fibringerinnsels führt. Eine zentrale Rolle in diesem Prozess spielt FIX, eine Serinprotease, welche in der Leber Vitamin K-abhängig synthetisiert wird. Die Halbwertszeit von FIX im Blut beträgt etwa 20 bis 24 Stunden, was für die Planung der Dosierungsintervalle bei der Behandlung von HB wichtig ist [9-11].

Der intrinsische Weg der Gerinnungskaskade beginnt mit der Aktivierung der Faktoren XII, XI, IX und VIII, die schließlich zur Bildung des Tenase-Komplexes führen. Der Tenase-Komplex besteht aus aktiviertem FVIII (FVIIIa) und dem aktiviertem FIX (FIXa) und ist essenziell für die Aktivierung von Faktor X (FXa), welcher Prothrombin in Thrombin umwandelt. Thrombin wiederum katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, das für die Bildung eines stabilen Gerinnsels notwendig ist (siehe Abbildung 3-1) [9, 11]. Bei Patienten mit schwerer HB ist die Menge an funktionalem FIX im Blutplasma signifikant reduziert. Dies führt trotz normaler Initiation der Blutgerinnung zu einer unzureichenden Bildung des beschriebenen Tenase-Komplexes im Rahmen der Amplifikation, wodurch die nachfolgenden Schritte der Gerinnungskaskade gestört sind (siehe Abbildung 3-1). In der Folge wird Fibrin nicht oder nur in unzureichender Menge gebildet, sodass der Wundverschluss ineffektiv bleibt und die Blutungsdauer verlängert wird [9, 12].

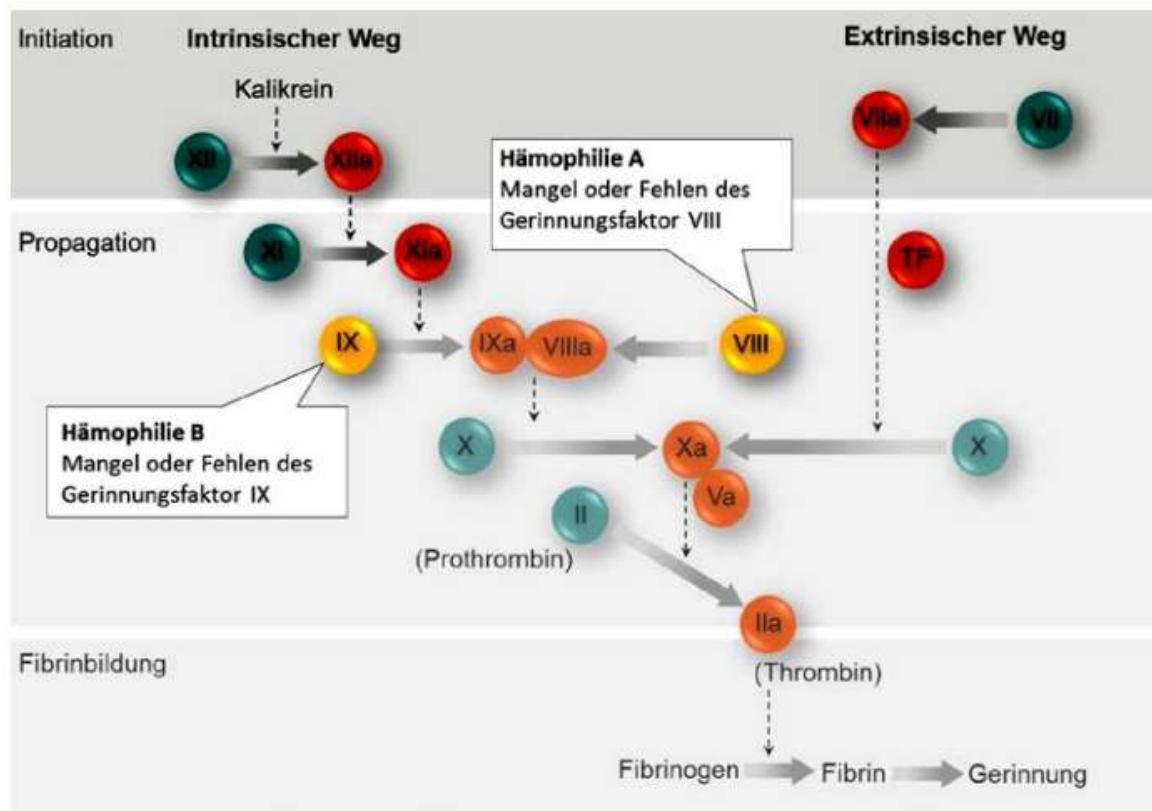


Abbildung 3-1: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie

Quelle: [9, 10]

Genetische Ursachen und Vererbung der HB

Die Pathophysiologie der HB beruht auf Mutationen im FIX-Gen, das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist und für FIX kodiert. Diese Mutationen führen zu einer verminderten oder fehlenden FIX-Aktivität, wodurch die Blutgerinnung erheblich beeinträchtigt wird. Die Mutationen können in Form von Deletionen, Duplikationen, Insertionen, Aminosäureaustauschen oder vorzeitigen Stop-Codons auftreten. Der Schweregrad der Erkrankung ist dabei abhängig von der Art der zugrunde liegenden Mutation [13, 14]. Die Mehrzahl der Mutationen sind Missense-Mutationen, die zwar die Faktoraktivität beeinträchtigen, jedoch nicht die Produktion des FIX-Proteins verhindern. Solche Patienten zeigen normale Antigenlevel des FIX, aber reduzierte funktionelle Aktivität, bekannt als "Cross-Reacting Material positive" (CRM+) Fälle [15].

Die HB wird X-chromosomal rezessiv vererbt, daher manifestiert sie sich phänotypisch überwiegend bei Männern, da sie nur ein X-Chromosom besitzen. Frauen sind als heterozygote Konduktorinnen meist asymptomatisch erkrankt, da sie den Defekt durch das zweite gesunde X-Chromosom weitestgehend ausgleichen können. In seltenen Fällen können jedoch auch sie eine verminderte FIX-Aktivität und somit ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen [9].

Männliche Nachkommen eines an HB erkrankten Vaters erben immer dessen Y-Chromosom und sind daher gesund. Töchter eines erkrankten Vaters werden hingegen zu Konduktorinnen, da sie das mutierte X-Chromosom erbauen. Als Tochter eines an HB erkrankten Vaters und einer gesunden Mutter liegt das Risiko bei 100 % eine Konduktorin zu werden, während Söhne zu 100 % gesund sind (vgl. Abbildung 3-2) [16].

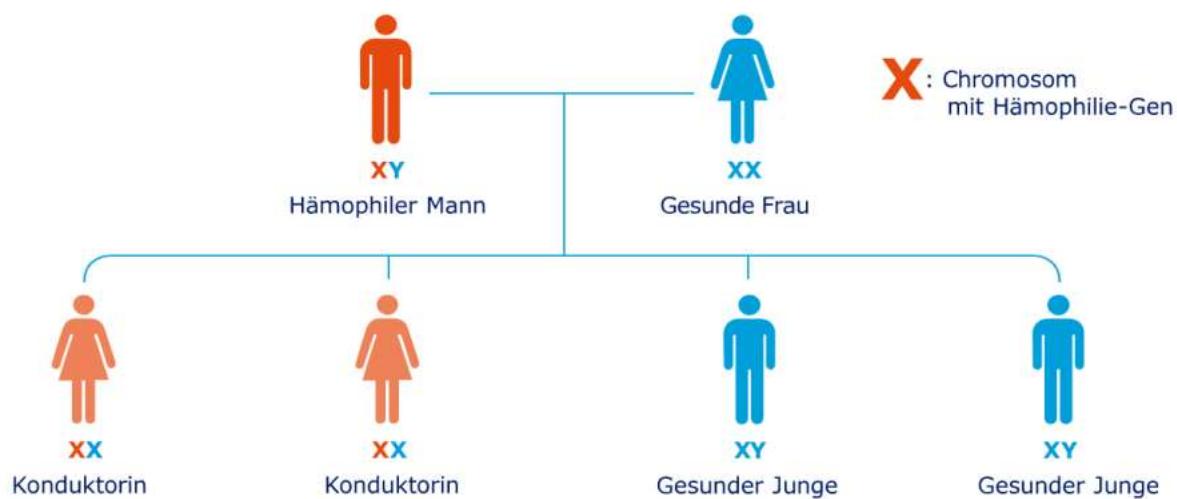


Abbildung 3-2: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und gesunder Frau

Quelle: Novo Nordisk GmbH. HaemCare 2023 [16].

Bei den Nachkommen einer Konduktorkin und eines gesunden Mannes sind die Söhne mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an HB erkrankt, während die Töchter mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % selbst zu Konduktorkinnen werden (vgl. Abbildung 3-3) [16].

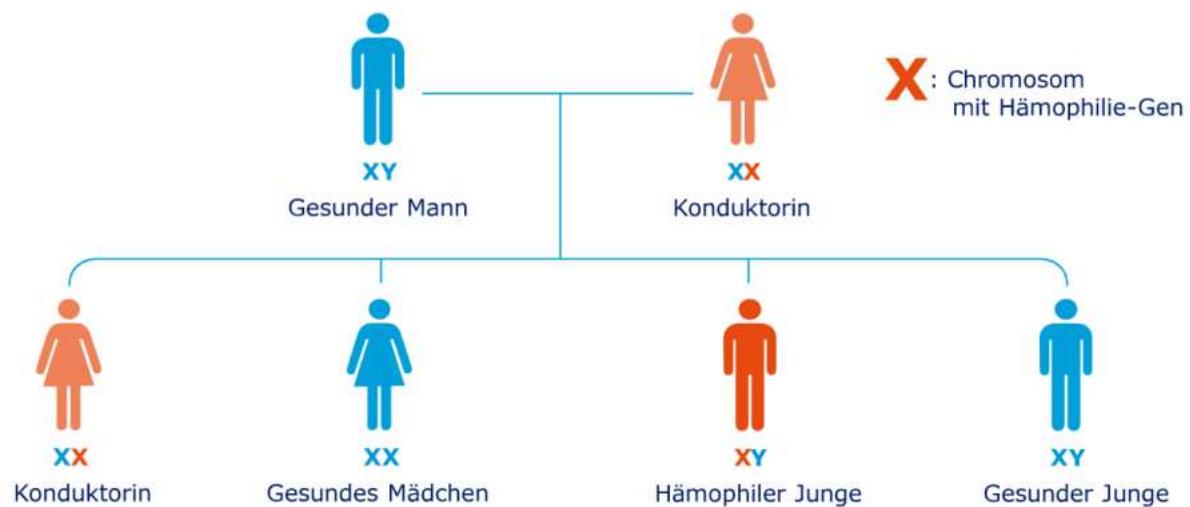


Abbildung 3-3: Vererbung von Genen bei gesundem Mann und Konduktorkin

Quelle: Novo Nordisk GmbH. HaemCare 2023 [16].

Sollte der seltene Fall eintreten, dass sowohl der Vater an HB erkrankt ist, als auch die Mutter Konduktorin für HB ist, so ist es auch möglich, dass einer Tochter zwei betroffene X-Chromosomen vererbt werden und somit eine phänotypische Ausprägung der HB entsteht (vgl. Abbildung 3-4) [16].

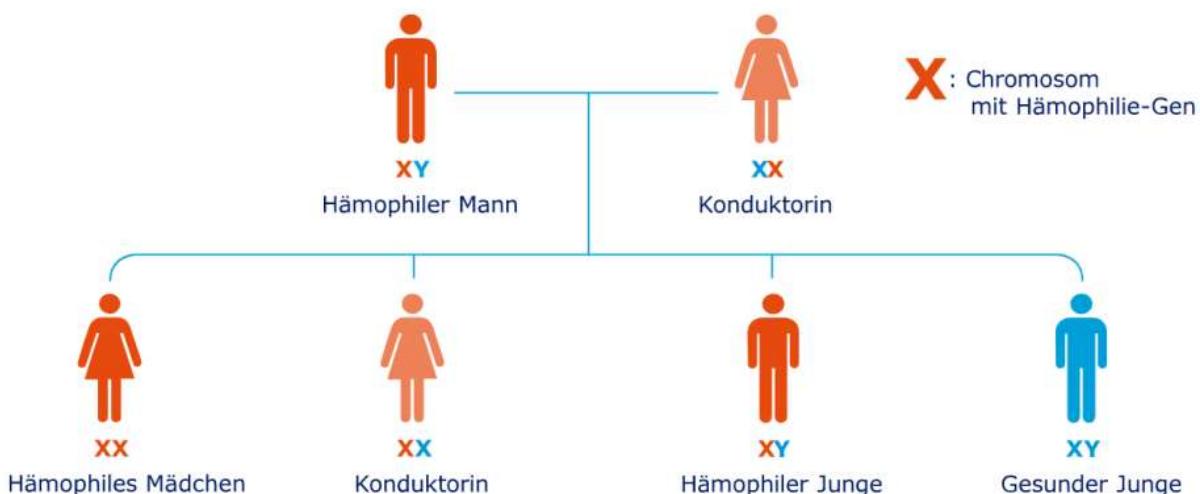


Abbildung 3-4: Vererbung von Genen bei hämophilem Mann und Konduktorin

Quelle: Novo Nordisk GmbH. HaemCare 2023 [16].

Laut dem Bericht über die jährliche Erhebung der World Federation of Hemophilia (WFH) aus dem Jahr 2023 sind von den weltweit erfassten 37.385 HB-Patienten 88 % Männer und 6 % Frauen. Bei 6 % der Erkrankten ist das Geschlecht nicht angegeben [3]. Diese Verteilung unterstreicht die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prävalenz von HB, die eng mit den genetischen Mechanismen der Erkrankung verbunden sind.

Klinisches Bild

HB ist durch eine ausgeprägte Blutungsneigung gekennzeichnet, die sich in einer übermäßigen Neigung zu Blutergüssen, häufigen Blutungen in Folge von Traumata oder chirurgischen Eingriffen sowie Einblutungen aus unersichtlichem Grund manifestiert. Letztere zeigen sich vor allem in Gelenken, Muskeln und Weichteilen [1]. Gelenk- und Muskelblutungen bei HB führen zu akuten Schmerzen und signifikanten Bewegungseinschränkungen. Insbesondere Patienten mit schwerer HB sind von Spontanblutungen in Gelenken betroffen, wobei vor allem Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke involviert sind [8]. Wiederholte Einblutungen in dasselbe Gelenk stellen ein besonderes Risiko dar, da sie eine chronische Entzündung der Gelenkkinnenhaut (Synovitis) induzieren, welche die Blutungsneigung weiter verstärkt und langfristig zu einer irreversiblen Gelenkschädigung in Form einer hämophilen Arthropathie führt [8]. Gelenke, die innerhalb von sechs Monaten mindestens drei spontane Blutungen aufweisen, werden als „Zielgelenke“ definiert. Neben sichtbaren Symptomen wie Blutergüssen und Blutungen nach Verletzungen, treten bei schwerer HB auch innere Blutungen auf, die erhebliche Komplikationen nach sich ziehen können. Hierzu zählen insbesondere gastrointestinale und intrazerebrale Blutungen, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

[17]. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik können diese inneren Blutungen differentialdiagnostische Herausforderungen darstellen, da sie klinisch anderen akuten Erkrankungen ähneln.

Die im Rahmen einer Hämophilie auftretenden Blutungen haben nicht nur akute medizinische Folgen, sondern beeinträchtigen auch die Lebensqualität der Patienten erheblich [18]. 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]. Die große Anzahl an Komorbiditäten wird als eine zusätzliche Beeinträchtigung der Lebensqualität im Alltag wahrgenommen [22].

Diagnostik

Je nach Schweregrad der Erkrankung wird das abnormale 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 [1, 23].

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 [1].

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 [24].

- Gerinnungsglobaltests: TPZ, aPTT, PTZ, Fibrinogen
- Gerinnungsfaktor-Einzelanalyse von FIX, Ausschluss von Hemmkörpern 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 [1, 8].

Therapie und therapeutische Risiken

Bei der HB handelt es sich um eine schwere, nach gegenwärtigem Stand der medizinischen Erkenntnisse unheilbare Erkrankung, die einer lebenslangen Behandlung bedarf. Ziele der medikamentösen Therapie der HB sind die Verhütung und Behandlung von Blutungen, die Reduzierung aller damit verbundenen Komplikationen und Folgeschäden sowie der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Gelenkfunktionen. Den Patienten soll ein weitgehend normales Leben mit bestmöglicher Lebensqualität ermöglicht werden [8].

Bei der medikamentösen Therapie von HB-Patienten unterscheidet man grundsätzlich zwischen Bedarfsbehandlung (On-Demand-Behandlung) und Routineprophylaxe [8]. Sowohl zur Bedarfsbehandlung als auch zur Routineprophylaxe können verschiedene intravenös zu verabreichende humanplasmatische oder rekombinante FIX-Präparate verwendet werden [8]. Bei den rekombinanten Faktorpräparaten unterscheidet man zwischen Wirkstoffen mit verlängerter Halbwertszeit (EHL (extended half-life)) und nicht verlängerter Halbwertszeit (SHL (standard half-life)). Der seit 2024 zugelassene subkutan zu verabreichende monoklonale Antikörper Marstacimab sowie der seit 2023 zur Verfügung stehende gentherapeutische Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec finden hingegen nur zur Routineprophylaxe Anwendung [8, 25, 26].

Die Therapieentscheidung hängt in erster Linie vom Blutungsphänotyp, also der Frequenz und Häufigkeit der Blutungen, ab. Darüber hinaus müssen der Schweregrad der HB, das patientenindividuelle Therapieziel, bereits bestehende Komplikationen sowie die Zulassung der jeweiligen Medikamente berücksichtigt werden [1, 8].

Derzeitige Therapieoptionen für die Behandlung einer mittelschweren / schweren HB

Bedarfsbehandlung

Unter einer Bedarfsbehandlung, auch als therapeutische FIX-Substitution bezeichnet, versteht man die Behandlung akuter Blutungen sowie die Prophylaxe bei akutem Bedarf, beispielsweise bei Operationen oder zahnärztlichen Eingriffen [27]. Bei Auftreten einer Blutung wird FIX

verabreicht, bis die Blutung gestillt, die Schmerzen gelindert und die funktionellen Symptome abgeklungen sind. Da akute Blutungen lebensbedrohlich sein können, müssen sie schnellstmöglich, idealerweise innerhalb von zwei Stunden, behandelt werden [1, 28]. Die Behandlung sollte beginnen, sobald der Patient eine Blutung vermutet, und bevor Schwellungen, Funktionseinbußen und Schmerzen auftreten [1]. Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich gemäß den Fachinformationen stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Die Dosierungsangaben für FIX dienen als Richtlinie für die Behandlung von Blutungen und chirurgischen Eingriffen. Die Dosis und die Verabreichungsdauer zur Behandlung einer Blutung hängen von der Lokalisation und dem Schweregrad der Blutung, sowie vom verwendeten Produkt ab.

Routineprophylaxe

Ziel der Routineprophylaxe ist es, proaktiv spontane Blutungen zu unterbinden und traumatische Blutungen zu verhindern, bevor sie entstehen [10]. Diese Therapie muss lebenslang und angepasst an den patientenindividuellen Krankheitsverlauf verabreicht werden. Die deutsche Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten empfiehlt sowohl für Kinder als auch Erwachsene mit schwerer Hämophilie die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel [8]. Doch auch Patienten mit mittelschwerer Hämophilie und einer Faktor-Restaktivität von < 3 % profitieren von einer dauerhaften Behandlung [8]. Die WFH-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit mittelschwerer HB eine konsequente und dauerhafte prophylaktische Behandlung, sobald gelegentliche oder regelmäßige Gelenkblutungen auftreten, um den Beginn schwerwiegender Gelenkschäden zu verhindern oder zumindest zu minimieren [1].

Die Routineprophylaxe von Blutungen bei HB umfasst seit Jahren standardmäßig die regelmäßige, d. h. unabhängig vom Blutungssereignis, intravenöse Substitution des fehlenden Blutgerinnungsfaktors FIX [23]. Primär kommen hierfür zwei Hauptarten von FIX-Präparaten zum Einsatz, welche grundsätzlich unabhängig vom Schweregrad der HB eingesetzt werden können, gemäß Leitlinie aber vorrangig für den Einsatz bei schwerer HB empfohlen werden [8]. Zum einen werden klassische, aus humanem Plasma extrahierte und virusinaktivierte FIX-Präparate verwendet. Die traditionellen FIX-Präparate weisen eine dem endogenen FIX vergleichbare Wirkungsweise auf. Allerdings ist bei diesen Präparaten eine potenzielle Übertragung von pathogenen Mikroorganismen, die in Blutplasma enthalten sein können, nicht gänzlich auszuschließen (siehe Abschnitt „Übertragung von Infektionserregern“). Zum anderen werden in der modernen Therapie zunehmend gentechnisch hergestellte, sogenannte rekombinante FIX-Präparate, bevorzugt. Diese bieten den Vorteil, frei von Risiken einer Kontamination mit in Blutplasma vorkommenden Pathogenen zu sein. Rekombinante FIX-Präparate existieren in Formulierungen mit SHL- oder EHL-Halbwertszeit. SHL-Präparate müssen aufgrund der kurzen Halbwertszeit bei HB in der Regel zweimal wöchentlich intravenös verabreicht werden. Obwohl rekombinante FIX-Präparate mit EHL eine längere Wirkdauer im Blutkreislauf aufweisen, was grundsätzlich die Injektionshäufigkeit reduziert, erfordert die Therapie in der Praxis dennoch eine regelmäßige, zumindest wöchentliche, intravenöse Verabreichung [1, 29, 30]. Die notwendigen intravenösen Injektionen stellen für die Patienten eine erhebliche physische und psychische Belastung dar, welche sich negativ auf

den Lebensalltag auswirkt. Bei vielen HB-Patienten sind die häufigen intravenösen Infusionen sowie Schmerzen während der Infusionen Gründe für eine unzureichende Therapieadhärenz [31]. Besonders für ältere Patienten stellt der venöse Zugang über viele Jahre eine Herausforderung dar [1]. Die daraus eventuell resultierende Verwendung eines zentralen Venenzugangs kann darüber hinaus das Risiko von Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt „Katheter-assoziierte Infektionen“).

Daher ist – analog zu den Entwicklungen der HA-Therapie – auch in der Routineprophylaxe der mittelschweren und schweren HB der Trend weg von der intravenösen Verabreichung hin zu subkutan zu verabreichenden Medikamenten, welche nicht auf die Faktorsubstition abzielen, zu beobachten [32]. Hierbei steht nicht die Substitution des fehlenden FIX im Fokus, sondern eine faktorunabhängige Thrombingenerierung über alternative Mechanismen [8]. Für die Indikation der HB stand jedoch lange kein entsprechendes zugelassenes Medikament zur Verfügung. Mit Marstacimab ist seit 2024 erstmals ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper für die Behandlung von Patienten mit schwerer HB ($\text{FIX} < 1\%$) ohne Inhibitoren zugelassen [25]. Marstacimab kann als Fertigpen in einer Produktstärke von 150 mg/ml angewendet werden. Die empfohlene wöchentliche Dosis von 150 mg kann auf 300 mg erhöht werden, wenn die Kontrolle der Blutungsereignisse vom behandelnden Arzt als unzureichend beurteilt wird. Die Dosierung erfolgt dabei gewichtsunabhängig und berücksichtigt lediglich ein Mindestkörpergewicht von 35 kg [25].

Neben der Substitutionstherapie mit FIX-Präparaten und der faktorunabhängigen prophylaktischen Therapie mit Marstacimab steht darüber hinaus seit 2023 für erwachsene Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB eine zugelassene Gentherapie mit dem Wirkstoff Etranacogen Dezaparvovec zur Verfügung [26]. Die Zulassung erfolgte jedoch unter „Besonderen Bedingungen“, was bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Etranacogen Dezaparvovec verwendet einen Adeno-assoziierten Virus (AAV5)-Vektor, um eine funktionelle Kopie des FIX-Gens in die Leberzellen des Patienten zu übertragen. Dieser nicht replizierende, rekombinante Vektor muss als einmalige intravenöse Infusion verabreicht werden und darf zudem nur nach Ausschluss der Anwesenheit von Anti-AAV5-Antikörpern angewendet werden [26]. Zudem müssen vor und in festgelegten Abständen nach der Verabreichung von Etranacogen Dezaparvovec Leberfunktion und FIX-Aktivität der Patienten überprüft werden [26].

Eine umfassende Übersicht der derzeit zugelassenen Therapieoptionen bietet Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff (Produkt)	ATC-Code	Anwendungsgebiet
<i>Gentherapeutische Arzneimittel</i>		
Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®)[26]	B02BD16	Hemgenix® ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-

Wirkstoff (Produkt)	ATC-Code	Anwendungsgebiet
		Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.
<i>Monoklonale Antikörper</i>		
Marstacimab (Hympavzi®)[25]	B02BX11	Hympavzi® wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit: - schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor-IX-Inhibitoren.
<i>Rekombinante FIX-Präparate</i>		
Nonacog alfa (BeneFix®)[33]	B02BD04	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX). BeneFix® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Nonacog gamma (Rixubis®)[34]	B02BD04	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). Rixubis® ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)[35]	B02BD34	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Alprolix® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)[36]	B02BD33	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). Idelvion® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Nonacog beta pegol (Refixia®)[37]	B02BD36	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Refixia® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
<i>Humanplasmatische FIX-Präparate</i>		
Faktor IX human (AlphaNine®, Haemonine®, Immunine®, Octanine® F)[38-42]	B02BD04	<u>AlphaNine®:</u> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). <u>Haemonine®:</u> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und

Wirkstoff (Produkt)	ATC-Code	Anwendungsgebiet
		<p>Kindern im Alter von 6 Jahren und älter.</p> <p><u>Immunine®:</u></p> <p>Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Immunine® ist für die Anwendung bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen in allen Altersgruppen indiziert.</p> <p><u>Octanine® F:</u></p> <p>Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).</p>

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; FIX: Gerinnungsfaktor IX

Hemmkörperbildung

Die schwerste Komplikation der Therapie mit FIX-Präparaten ist die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten FIX, welche als „Hemmkörper“ oder „Inhibitoren“ bezeichnet werden [8, 43]. Sie treten auf, weil das Immunsystem des betroffenen Patienten den substituierten FIX nicht als körpereigen erkennt, da bei Patienten mit Hämophilie B kein oder nur ein strukturell abnormaler körpereigener FIX vorhanden ist [44]. Definitionsgemäß beeinträchtigen oder neutralisieren Hemmkörper den FIX. Dies geschieht über Bindung des FIX, wodurch dessen Funktion in der Gerinnungskaskade beeinträchtigt wird oder dieser aus der Zirkulation eliminiert wird [44]. Bei etwa 5–14 % aller HB-Patienten kommt es zur Bildung von Hemmkörpern [43, 45, 46].

Übertragung von Infektionserregern

Da Bluttransfusionen nicht auf Kontamination getestet wurden kam es in den 1980er Jahren zu vermehrten Infektionen (60–70 % zwischen 1979 und 1985) mit HIV oder dem Hepatitis-C-Virus bei Hämophilie-Patienten [47-49]. Aus diesem Grund stellen diese Infektionen bei der älteren Patientengeneration eine Begleiterkrankung der Hämophilie dar [50]. Obwohl die Infektionsrate in diesem Bereich weitestgehend eingedämmt werden konnte, sind die Überprüfung der Qualität sowie die Wirksamkeit der Blutgerinnungsfaktorkonzentrate von besonderer Bedeutung.

Katheter-assoziierte Infektionen

Im Zuge der Substitutionstherapie treten im Rahmen der prophylaktischen Therapie oftmals Venenzugangsprobleme auf, welche die Anlage eines venösen Portsysteams oder eines zentralen Venenkatheters (ZVK) erforderlich machen. Diese bergen jedoch Infektionsrisiken und das Risiko von Thrombosen, die wiederum eine Entfernung des ZVK notwendig machen [51].

Zielpopulation

Bei der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Teilpopulation handelt es sich um Patienten ab 12 Jahren mit einer mittelschweren / schweren HB ($\text{FIX} \leq 2\%$) ohne FIX-Hemmkörper.

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.

Aktuelle prophylaktische FIX-Therapie

Die blutungsvorbeugende prophylaktische Behandlung der mittelschweren und schweren HB stützte sich bislang fast ausschließlich auf eine individuell angepasste Substitution von FIX. Diese Therapie, basierend auf plasmatisch oderrecombinant hergestellten FIX-Präparaten, bildet das Fundament der Routineprophylaxe [1, 8]. Seit November 2024 steht mit Marstacimab eine zusätzliche Option für die Routineprophylaxe bei Patienten mit schwerer HB zur Verfügung [25]. Darüber hinaus kann das Gentherapeutikum Etranacogen Dezaparvovec seit 2023 bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB angewendet werden [26]. Die zukünftige Rolle von Marstacimab und Etranacogen Dezaparvovec in der Behandlung und Versorgung von Patienten mit HB ist derzeit jedoch noch nicht abschätzbar.

Herausforderungen und Limitationen der aktuellen prophylaktischen FIX-Therapie

Trotz des Einsatzes von FIX-Präparaten in der prophylaktischen Substitutionstherapie der HB, bleibt die vollständige Verhinderung von Blutungssereignissen für viele Patienten ein bislang unerreichtes Ziel [52]. Einige Patienten erleiden weiterhin Durchbruchsblutungen, die sowohl klinisch manifest als auch subklinisch unbemerkt auftreten können. Klinische Daten bestätigen, dass die derzeit verfügbaren FIX-Präparate nicht bei allen Patienten eine vollständige Blutungskontrolle ermöglichen. Dies unterstreicht den Bedarf an innovativen therapeutischen Ansätzen [30].

Ein weiteres zentrales Problem im Rahmen der FIX-Substitutionstherapie ist die Entwicklung von Hemmkörpern gegen FIX, die als häufigste Komplikation gilt. Hemmkörper können mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 14 % bei HB-Patienten beobachtet werden [43, 45, 46]; bei Patienten mit schwerer HB in 3–10 % der Fälle [8, 27]. Sie reduzieren die Wirksamkeit der Routineprophylaxe erheblich und machen die Therapie ineffektiv. In solchen Fällen kann zur Elimination der Hemmkörper eine Immuntoleranztherapie (ITT) notwendig werden, mit dem Ziel, wieder eine Toleranz gegen den Gerinnungsfaktor zu induzieren [1, 8]. Hierfür stehen gemäß Leitlinie Protokolle mit hoher und niedriger Faktor-Konzentratdosis zur Verfügung,

wenngleich für HB keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen wird [8]. Es wird jedoch angemerkt, dass der verabreichte FIX im Rahmen der ITT zu allergischen Reaktionen und einem nephrotischen Syndrom führen kann [8, 43]. Die Erfolgswahrscheinlichkeit der ITT ist abhängig vom maximalen Hemmkörpertiter und liegt insgesamt bei nur 51 bis 79 % [1, 8, 43]. Bei HB wird sie in der Literatur jedoch tendenziell als noch geringer eingeschätzt als bei HA. Einige Quellen berichten von Erfolgsraten zwischen lediglich 13–31 % [53], während einzelne Kliniken auch von Erfolgsquoten bis zu 86 % berichten [43]. Zudem stellt die ITT sowohl eine kostspielige als auch zeitintensive Behandlung dar, welche von den Patienten als äußerst belastend empfunden wird [8]. Eine reduzierte Erfolgswahrscheinlichkeit erhöht die Therapiekosten einer HB deutlich. Mit der Entwicklung von neuen innovativen Wirkstoffen wie Concizumab, die selbst nicht zur Ausbildung von Hemmkörpern gegen FIX führen und grundsätzlich unabhängig vom individuellen Hemmkörperstatus des Patienten verabreicht werden können, wird den oben beschriebenen Komplikationen entgegengewirkt.

Neben der therapeutischen Wirksamkeit stellt auch der Verabreichungsmodus eine nicht zu vernachlässigende Limitation derzeitiger Therapieoptionen dar. Die intravenöse Infusion von Faktorpräparaten ist zeitaufwendig, erfordert einen venösen Zugang und wird durch die Häufigkeit der Infusionen von vielen Patienten als schmerhaft und belastend empfunden. Die Therapieadhärenz ist als Folge häufig unzureichend [1]. Eine hohe Therapieadhärenz ist von entscheidender Bedeutung, um eine optimale Behandlung zu ermöglichen.

Infolgedessen zielt auch die zukünftige Therapie der mittelschweren und schweren HB darauf ab, weg von der intravenösen Darreichung hin zu subkutan zu verabreichenden Medikamenten überzugehen, welche nicht auf die Faktorsubstitution abzielen und für die Patienten eine weniger belastende Applikationsform darstellen [32]. 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 ($\text{FIX} < 1\%$) ohne Inhibitoren zur Verfügung. Die Rolle von Marstacimab im Versorgungsalltag von HB-Patienten ist derzeit jedoch noch nicht abschätzbar. Für Patienten mit einer mittelschweren HB stellt die Zulassung von Concizumab erstmals die Möglichkeit einer subkutanen Antikörpertherapie dar. Insgesamt wird deutlich, dass im Hinblick auf eine nicht intravenöse Darreichungsform ein hoher medizinischer Bedarf bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB besteht [32].

Zukünftige Behandlungsoptionen der mittelschweren und schweren HB sollten daher idealerweise, neben einer verbesserten Blutungskontrolle, auch die Vermeidung weiterer Folgekomplikationen und die Prävention der Hemmkörperentwicklung umfassen. Darüber hinaus sollte die Behandlungsbelastung durch eine patientenfreundliche, einfache und fehlerunanfällige Applikationsform sowie ein möglichst geringes Injektionsvolumen minimiert werden, um eine potentiell höhere Therapieadhärenz zu ermöglichen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Concizumab

Concizumab bietet eine innovative Behandlungsoption, die auf einem von FIX-unabhängigen Wirkmechanismus basiert und somit eine effektive Routineprophylaxe von Blutungen bei

mittelschwerer oder schwerer HB ermöglicht, unabhängig vom Hemmkörperstatus. Durch die Bindung an die Kunitz-2-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) reduziert Concizumab dessen hemmende Wirkung auf FXa, was eine ausreichende Hämostase fördert. Diese innovative Wirkweise bietet eine effektive Blutungskontrolle im Rahmen der Routineprophylaxe bei FIX-Mangel. Concizumab wird im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln in diesem Anwendungsgebiet subkutan in einem einfach zu handhabenden, vorgefüllten Multidose-Pen angewendet, der bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden kann und keine aufwendige Applikationsvorbereitung erfordert [54]. Mit der Behandlung durch Concizumab kann somit die Therapiebelastung durch eine weniger invasive, einfachere, flexiblere Verabreichungsform reduziert werden.

Zusammenfassend adressiert Concizumab den medizinischen Bedarf für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer und schwerer HB ohne Hemmkörper somit in mehrererlei Hinsicht [54]:

- Concizumab ist zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer schweren HA oder einer 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 FIX-unabhängigen Wirkungsweise (siehe Modul 2) eine neue, zugelassene Behandlungsoption zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB dar. Concizumab stellt somit eine dringend benötigte, faktorunabhängige Erweiterung der Therapielandschaft für Patienten mit HB dar und führt darüber hinaus nicht zur Entwicklung von FIX-Hemmköpern. Eine routinemäßige Überwachung der Gerinnungsaktivität des Patienten ist nach Verabreichung nicht erforderlich [1], 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 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 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 mittelschwerer / schwerer HB dar. Erstmals steht für Patienten mit mittelschwerer HB durch Concizumab ein subkutan zu verabreichender monoklonaler Antikörper zur Routineprophylaxe als Therapieoption zur Verfügung. Durch die Zulassung von Concizumab zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit einer mittelschweren / schweren HB ohne Hemmkörper wird ein derzeit ungedeckter medizinischer Bedarf an Präparaten mit vereinfachter Anwendung bei gleichzeitig sehr hohem Blutungsschutz adressiert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder 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.

Die Bezeichnung mittelschwere HB in der Fachinformation von Concizumab in Zusammenhang mit einer FIX-Restaktivität > 1 % und ≤ 2 % weicht von der allgemeinen Einteilung in die verschiedenen Schweregrade der HB ab. Von einer mittelschweren HB spricht man allgemein bei einer FIX-Aktivität von > 1 % und ≤ 5 %. Somit umfasst die Zulassung von Concizumab nur einen Anteil der Patienten mit mittelschwerer HB. Die dargestellten Zahlen aus dem deutschen Hämophilierегистer (DHR) zur mittelschweren HB entsprechen somit einer Überschätzung der potentiellen Zielpopulation von Concizumab.

Inzidenz der mittelschweren / schweren HB ohne Hemmkörper

Im Bericht der WFH zur jährlichen globalen Umfrage 2021 wird die Inzidenz der HB unabhängig vom Schweregrad weltweit auf 5,0 Fälle pro 100.000 männliche Neugeborene

geschätzt, wobei die Inzidenz der schweren HB (Faktorrestaktivität $\leq 1\%$) mit 1,5 Fällen pro 100.000 männliche Neugeborene beziffert wird [55]. Diese Inzidenz entspricht im Jahr 2023 einer Zahl von 18 männlichen Neugeborenen in Deutschland mit einer HB, davon 6 Neugeborene mit schwerer HB [56]. Die Angaben aus dem Bericht der WFH zur Inzidenz der HB unabhängig vom Schweregrad sowie der schweren HB sind als aussagekräftig anzusehen, da sie auf robusten epidemiologischen Daten aus etablierten nationalen Registern basieren und mithilfe eines meta-analytischen Ansatzes ermittelt wurden [7]. Angaben zur Inzidenz der mittelschweren HB (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 5\%$) können nicht gemacht werden, da die im Bericht der WFH zitierte Primärquelle nicht nach Schweregraden differenziert und weitere aussagekräftige Quellen zur Inzidenz der mittelschweren HB nicht identifiziert werden konnten.

Prävalenz der Erkrankung

In Deutschland werden Daten von Patienten mit Hämostasestörungen vom deutschen Hämophilierregister (DHR) erfasst. Einrichtungen, welche Patienten mit Hämophilie, Von-Willebrand-Syndrom oder anderen Faktormangelkrankungen dauerhaft behandeln, müssen seit 2017 die Patienten sowie den Verbrauch an Arzneimitteln mindestens einmal pro Kalenderjahr an das DHR melden [57-59]. Die Angaben des DHR sind eine wesentliche Grundlage für die Bestimmung der substitutionspflichtigen HB-Patienten in Deutschland, welche im Rahmen der Nutzenbewertung regelhaft akzeptiert wird [60-66]. Substitutionspflichtig sind im Sinne des DHR alle Hämophilie Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie zur Blutungsprophylaxe oder Blutungsbehandlung medizinisch notwendig ist. Die Patienten werden nach Art der Hämophilie, dem Schweregrad und dem Vorhandensein von Hemmkörper getrennt aufgeführt und berichtet. Darüber hinaus differenziert das DHR hinsichtlich des Alters nur in Patienten unter 18 Jahren (Kinder und Jugendliche) und über 18 Jahren (Erwachsene). Des Weiteren werden Patienten, die eine Substitutionstherapie mit FIX benötigten, gesondert ausgewiesen. Eine Berichterstattung getrennt nach dem Geschlecht erfolgt nicht. Im Jahr 2019 erfolgte eine Umstellung auf das DHR 2.0 mit erweiterten Nutzungsmöglichkeiten und veränderten gesetzlichen Rahmenbedingungen [57].

Das DHR liefert auf Anfrage Daten zur Ableitung der Prävalenz der HB in Deutschland. In Tabelle 3-4 sind die Zahl der jährlich an das DHR gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB und schwerer HB sowie die Gesamtzahl der Patienten mit HB ohne Hemmkörper getrennt nach Altersklassen von 2017 bis 2023 dargestellt [67].

Tabelle 3-4: Im DHR gemeldete substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 5\%$) und schwerer HB (Faktorrestaktivität $\leq 1\%$) ohne Inhibitor 2017 bis 2023

Substitutionspflichtige HB-Patienten	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Patienten mit mittelschwerer HB ^a ohne Hemmkörper (alle Altersklassen) [Anzahl]	146	166	190	179	206	216	192

Substitutionspflichtige HB-Patienten	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Kinder und Jugendliche mit mittelschwerer HB ^a ohne Hemmkörper (< 18 Jahre) [Anzahl]	42	52	48	40	54	62	52
Erwachsene mit mittelschwerer HB ^a ohne Hemmkörper (> 18 Jahre) [Anzahl]	104	114	142	139	152	154	140
Patienten mit schwerer HB ^b ohne Hemmkörper (alle Altersklassen) [Anzahl]	393	395	446	448	424	439	387
Kinder und Jugendliche mit schwerer HB ^b ohne Hemmkörper (< 18 Jahre) [Anzahl]	98	100	122	125	123	131	104
Erwachsene mit schwerer HB ^b ohne Hemmkörper (> 18 Jahre) [Anzahl]	295	295	324	323	301	308	283
Summe der Patienten mit mittelschwerer ^a und schwerer ^b HB ohne Hemmkörper (alle Altersklassen) [Anzahl]	539	561	636	627	630	655	579
Patienten mit HB gesamt (mit und ohne Hemmkörper) (alle Altersklassen) [Anzahl]	753	785	942	919	961	1.018	858
Anteil der Patienten mit mittelschwerer HB ^a ohne Hemmkörper (alle Altersklassen) [%]	19,39	21,15	20,17	19,48	21,44	21,22	22,33
Anteil der Patienten mit schwerer HB ^b ohne Hemmkörper (alle Altersklassen) [%]	52,19	50,32	47,35	48,75	44,12	43,12	45,00
Summe Anteil der Patienten mit mittelschwerer ^a und schwerer ^b HB ohne Hemmkörper (alle Altersklassen) [%]	71,58	71,46	67,52	68,23	65,56	64,34	67,33
a: Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %							
b: Faktorrestaktivität ≤ 1 %							
HB: Hämophilie B							
Quelle: [56, 67]							

Im Zeitraum von 2017 bis 2023 wurden über alle Altersklassen hinweg jährlich zwischen 146 und 216 substitutionspflichtige Patienten mit **mittelschwerer HB** ohne Hemmkörper beim DHR registriert. Der Anteil der Patienten mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper an der Gesamtzahl, der im DHR gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit HB betrug in diesem Zeitraum zwischen 19,39 % und 22,33 %. Bezogen auf die deutsche männliche Gesamtbevölkerung entspricht dies über die Jahre einer prognostischen medianen Prävalenz der mittelschweren HB ohne Hemmkörper von 0,46 je 100.000 männlichen Personen [67, 68]. Die genaue Herleitung der prognostischen medianen Prävalenz ist der beigefügten Excel Tabelle zur Epidemiologie zu entnehmen.

Für die schwere HB ohne Hemmkörper wurden im gleichen Zeitraum (2017 bis 2023) über alle Altersklassen hinweg jährlich zwischen 387 und 448 Patienten beim DHR registriert. Der Anteil der Patienten mit **schwerer HB** ohne Hemmkörper an der Gesamtzahl, der im DHR

gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit HB betrug in diesem Zeitraum zwischen 43,12 % und 52,19 %. Bezogen auf die deutsche männliche Gesamtbevölkerung entspricht dies über die Jahre einer prognostischen medianen Prävalenz der substitutionspflichtigen, schweren HB ohne Hemmkörper von 1,03 je 100.000 männliche Personen [67, 68]. Die genaue Herleitung der prognostischen medianen Prävalenz ist ebenfalls der beigefügten Excel Tabelle zur Epidemiologie zu entnehmen.

Die prognostische mediane Prävalenz der mittelschweren HB zusammengerechnet mit der schweren HB ohne Hemmkörper in der deutschen Gesamtbevölkerung lag von 2017 bis 2023 bei im Median 1,53 je 100.000 männliche Personen [67, 68]. Die genaue Herleitung der prognostischen medianen Prävalenz ist ebenfalls der beigefügten Excel Tabelle zur Epidemiologie zu entnehmen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Concizumab (Alhemo®)	386 ^a (320–549)	343 ^a (285–488)
a: Median		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		
Quelle: [56]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 HB in Deutschland [57]. Die Angaben des DHR sind bzgl. der Anzahl der HB-Fälle in Deutschland repräsentativ. Sie beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext und sind, insbesondere durch die seit 2017 geltende Meldepflicht, als valide und vollständig anzusehen. 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 [56]. Bei der Darstellung der berechneten Angaben wurden alle Zahlen auf den nächsten vollen Patienten aufgerundet.

Die Angaben des DHR reichen bis zum Kalenderjahr 2023. Für die Abschätzung der Patientenzahl mit mittelschwerer und schwerer HB im Einreichungsjahr des Dossiers (2025) muss daher eine Prognose erstellt werden.

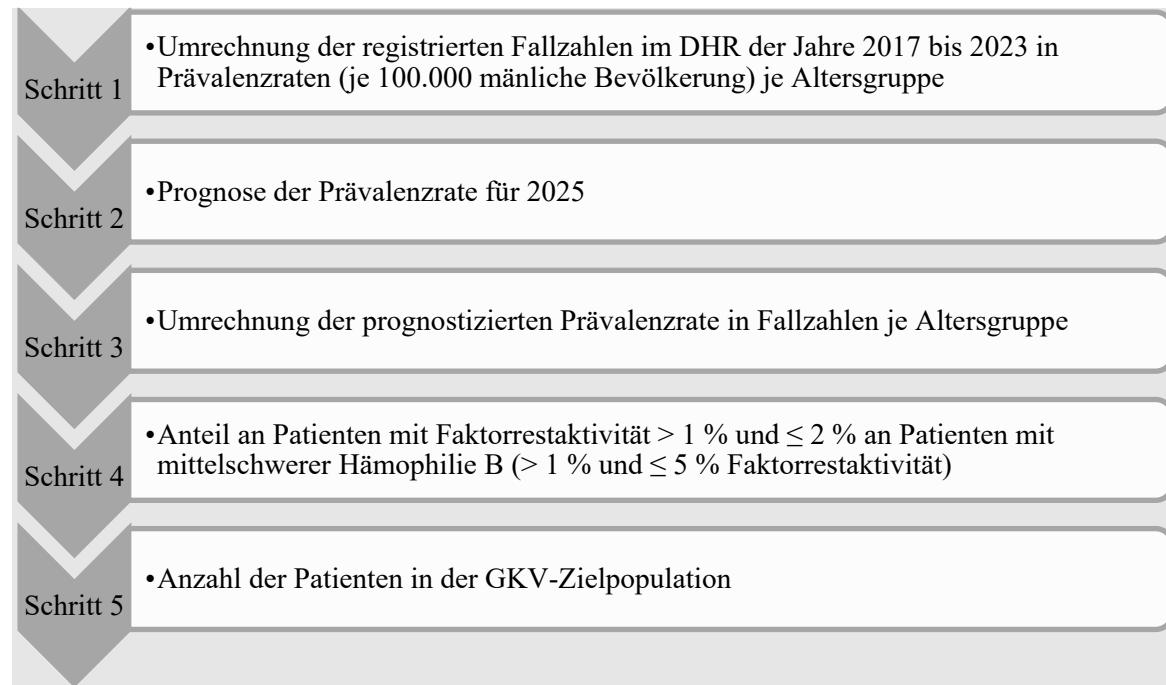


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Concizumab in der Indikation mittelschwere HB (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 %) und schwere Hämophilie B (Faktorrestaktivität ≤ 1 %) ohne Hemmkörper

Abkürzungen: DHR: Deutsches Hämophilierегистр; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Vereinfachte Annahmen für das epidemiologische Modell

Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmodus sind von einer Hämophilie fast ausschließlich Männer betroffen (siehe Abschnitt 3.2.1) [9]. 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 HB weiblich [3]. Zusätzlich erfolgt die Berichterstattung des DHR, das die Datengrundlage für das vorliegende epidemiologische Modell bildet, geschlechtsunabhängig. Für Deutschland liegen daher keine Angaben zur geschlechtsspezifischen Prävalenz der Hämophilie vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Nichtberücksichtigten weiblichen Hämophilie-Patientinnen lediglich zu einer geringfügigen Unsicherheit führt. Daher erfolgt die Berechnung der Zielpopulation ausschließlich basierend auf der männlichen Bevölkerung in Deutschland.

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 2023 in Prävalenzraten je Altersgruppe

Zur Schätzung der Patientenzahlen im Einreichungsjahr des Dossiers (2025) werden die Angaben des DHR zur Zahl der substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 5 %) und schwerer HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Hemmkörper getrennt nach Altersgruppe (Kinder und Jugendliche, Erwachsene) der Jahre 2017 bis 2023 herangezogen (siehe Tabelle 3-4). Basierend auf den Fallzahlen und dem Bevölkerungsstand [69] werden die Prävalenzraten (je 100.000 männliche Bevölkerung) der substitutionspflichtigen, mittelschweren und schweren HB ohne Hemmkörper für die jeweiligen Jahre berechnet (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Männliche Bevölkerung in Deutschland und Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren HB (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 5 %) und schweren HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Hemmkörper je Altersklasse

Jahr	Männliche Bevölkerung in Deutschland < 18 Jahre [Anzahl]	Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren ^a und schweren ^b HB je 100.000 Kinder / Jugendliche < 18 Jahre			Männliche Bevölkerung in Deutschland \geq 18 Jahre [Anzahl]	Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren ^a und schweren ^b HB je 100.000 Erwachsene \geq 18 Jahre		
		gesamt	mittel-schwere HB ^a	schwere HB ^b		gesamt	mittel-schwere HB ^a	schwere HB ^b
2017	6.968.292	2,01	0,60	1,41	33.875.273	1,18	0,31	0,87
2018	6.992.943	2,17	0,74	1,43	33.973.748	1,20	0,34	0,87
2019	7.030.434	2,42	0,68	1,74	34.007.179	1,37	0,42	0,95
2020	7.063.395	2,34	0,57	1,77	33.963.124	1,36	0,41	0,95
2021	7.125.584	2,48	0,76	1,73	33.941.201	1,33	0,45	0,89

Jahr	Männliche Bevölkerung in Deutschland < 18 Jahre [Anzahl]	Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren ^a und schweren ^b HB je 100.000 Kinder / Jugendliche < 18 Jahre			Männliche Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre [Anzahl]	Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren ^a und schweren ^b HB je 100.000 Erwachsene ≥ 18 Jahre		
		gesamt	mittel-schwere HB ^a	schwere HB ^b		gesamt	mittel-schwere HB ^a	schwere HB ^b
2022	7.142.757	2,70	0,87	1,83	33.776.948	1,37	0,46	0,91
2023	7.180.322	2,17	0,72	1,45	33.981.609	1,24	0,41	0,83

a: Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %
b: Faktorrestaktivität ≤ 1 %
HB: Hämophilie B
Quelle: [56]

Die Zahl, der im DHR gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer / schwerer HB ohne Hemmkörper und damit auch die errechneten Prävalenzraten, sind geringfügigen jährlichen Schwankungen unterlegen, aus denen nicht ersichtlich wird, dass sich die Zahl der substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer HB ohne Hemmkörper in den kommenden Jahren in Deutschland maßgeblich verändern wird (siehe Tabelle 3-4 und Tabelle 3-6).

Schritt 2: Prognose der Prävalenzrate für 2025

Basierend auf den in Schritt 1 dargelegten Gründen und im Einklang mit bisherigen Nutzenbewertungsverfahren [60-66] wird zur Prognose der Prävalenz im Jahr 2025 die mediane Prävalenzrate der Jahre 2017 bis 2023 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 3-7).

Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenzrate für 2025 je Altersgruppe

	Untergrenze	Median	Obergrenze
Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren ^a und schweren ^b HB ohne Hemmkörper je 100.000 Kinder/Jugendliche < 18 Jahre ^c	2,01	2,34	2,70
davon mittelschwere HB ^a	0,57	0,72	0,87
davon schwere HB ^b	1,41	1,73	1,83
Prävalenzrate der substitutionspflichtigen, mittelschweren ^a und schweren ^b HB ohne Hemmkörper je 100.000 Erwachsene ≥ 18 Jahre ^c	1,18	1,33	1,37

	Untergrenze	Median	Obergrenze
davon mittelschwere HB ^a	0,31	0,41	0,46
davon schwere HB ^b	0,83	0,89	0,95
a: Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %			
b: Faktorrestaktivität ≤ 1 %			
c: Für jede Zeile erfolgt eine separate Prognose für 2025 anhand der Fallzahlen des DHR aus den Jahren 2017-2023.			
DHR: Deutsches Hämophilieregister; HB: Hämophilie B			
Quelle: [56]			

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; mittelschwere Entwicklung hinsichtlich Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo) durch das statistische Bundesamt für das Jahr 2025 extrapoliert [70]. Das DHR differenziert hinsichtlich des Alters nur in Personen unter (Kinder und Jugendliche) und über (Erwachsene) 18 Jahren [67]. Concizumab ist ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen [54], sodass die Zahl an substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer HB ab 12 Jahren, welche für eine Concizumab-Behandlung in Frage kommen, basierend auf der Prävalenz und der Bevölkerungsprognose für die Altersgruppe ab 12 Jahren geschätzt werden muss. Dabei wird angenommen, dass die Prävalenzrate der männlichen Kinder mit HA der Prävalenzrate der männlichen Jugendlichen mit HA entspricht.

Für 2025 ergibt sich somit eine geschätzte Zahl von 159 substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper ab 12 Jahren in Deutschland, mit einer geschätzten Unsicherheitsspanne von 119 bis 178 Patienten. Für substitutionspflichtige Patienten mit schwerer HB ohne Hemmkörper ab 12 Jahren ergibt sich eine geschätzte Zahl von 346 Patienten mit einer Unsicherheitsspanne von 320 bis 371 Patienten (siehe Tabelle 3-8). Die berechneten Patientenzahlen sind insbesondere unter der oben beschriebenen Annahme zu den Prävalenzraten mit einer geringfügigen Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-8: Schätzung der substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %) und schwerer HB (Faktorrestaktivität ≤ 1 %) ohne Hemmkörper ab 12 Jahren in Deutschland 2025

Substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer ^a und schwerer ^b HB ohne Hemmkörper ^c [Anzahl]	Untergrenze	Median	Obergrenze
≥ 12 Jahre < 18 Jahre [Anzahl]	50	58	67
davon mit mittelschwerer HB ^a	14	18	22
davon mit schwerer HB ^b	35	43	45
≥ 18 Jahre [Anzahl]	403	457	469
davon mit mittelschwerer HB ^a	105	141	156
davon mit schwerer HB ^b	285	304	326

Substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer ^a und schwerer ^b HB ohne Hemmkörper ^c [Anzahl]	Untergrenze	Median	Obergrenze
≥ 12 Jahre [Anzahl]	453	514	535
davon mit mittelschwerer HB ^a	119	159	178
davon mit schwerer HB ^b	320	346	371
a: Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %			
b: Faktorrestaktivität ≤ 1 %			
c: Für jede Zeile erfolgt eine separate Prognose für 2025 anhand der Fallzahlen des DHR aus den Jahren 2017-2023.			
DHR: Deutsches Hämophilierregister; HB: Hämophilie B			
Quelle: [56]			

Schritt 4: Anteil an Patienten mit Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 % an Patienten mit mittelschwerer HB (> 1 % und ≤ 5 % Faktorrestaktivität)

Das DHR differenziert hinsichtlich des Schweregrades der Hämophilie in milde, mittelschwere und schwere Hämophilie. Die mittelschwere HB umfasst dabei alle Patienten mit einer Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %. Eine weitere Differenzierung hinsichtlich der Faktorrestaktivität innerhalb der Schweregrade erfolgt in den vorliegenden Daten des DHR nicht [67]. Concizumab ist in der Indikation HB nur für substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie ohne Hemmkörper und einer Faktorrestaktivität von ≤ 2 % zugelassen, sodass nur ein Teil der dargestellten Patienten mit mittelschwerer HB in das Anwendungsgebiet von Concizumab fallen [54]. Zum Anteil der Patienten mit einer Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 % an allen Patienten mit mittelschwerer HB (> 1 % und ≤ 5 %) liegen keine Angaben vor bzw. konnten im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche keine Daten identifiziert werden.

Die Zahl der substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB und einer Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 % (ohne Hemmkörper) kann daher nur näherungsweise als Spanne angegeben werden. Es werden folgende Annahmen getroffen:

- Für die **Untergrenze** wird angenommen, dass kein substitutionspflichtiger Patient mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper eine Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 % aufweist. Entsprechend würde die Zahl der Patienten, welche in das Anwendungsgebiet von Concizumab fallen, ausschließlich aus Patienten mit schwerer Hämophilie bestehen (siehe Tabelle 3-9). Dies stellt voraussichtlich eine Unterschätzung der Zielpopulation dar.
- Für den **Median** (plausibelster Wert) wird näherungsweise eine gleichmäßige Verteilung der Faktorrestaktivität über die mittelschwere HB hinweg angenommen. Unter dieser Annahme beträgt der Anteil an substitutionspflichtigen Patienten ohne Hemmkörper mit Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 % an allen substitutionspflichtigen Patienten ohne Hemmkörper mit Restaktivität > 1 % und ≤ 5 % entsprechend ein Viertel (25 %). Wendet man diesen Anteil auf die für das Jahr 2025 prognostizierte

Anzahl an substitutionspflichtigen Patienten ≥ 12 Jahre mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper an, so ergibt sich eine Zahl von 40 substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper, welche in das Anwendungsgebiet von Concizumab fallen (siehe Tabelle 3-9). Die pauschale Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der Faktorrestaktivität über die mittelschwere HB hinweg kann dabei sowohl zu einer Unter- als auch zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

- Für die **Obergrenze** wird entsprechend angenommen, dass alle substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper eine Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 2\%$ aufweisen. Entsprechend würden alle 178 für das Jahr 2025 in der Obergrenze prognostizierten substitutionspflichtigen Patienten ≥ 12 Jahre mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper in das Anwendungsgebiet von Concizumab fallen (siehe Tabelle 3-9). Dies stellt voraussichtlich eine Überschätzung der Zielpopulation dar.

Die Gesamtzahl an Patienten mit HB, welche in das Anwendungsgebiet von Concizumab fällt, ist somit als unsicher anzusehen. Insgesamt ergibt sich unter Berücksichtigung der dargestellten Unsicherheiten für das Jahr 2025 im Median eine Zahl von 386 substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer HB ohne Hemmkörper, welche in das Anwendungsgebiet von Concizumab fallen, mit einer Unsicherheitsspanne von 320 bis 549 Patienten (siehe Tabelle 3-9) [56].

Tabelle 3-9: Schätzung der substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 2\%$) bzw. schwerer HB (Faktorrestaktivität $\leq 1\%$) ohne Hemmkörper ab 12 Jahren in Deutschland 2025

	Untergrenze	Median	Obergrenze
Substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 5\%$) ohne Hemmkörper ≥ 12 Jahre [Anzahl]	119	159	178
davon mit Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 2\%$ [Anzahl]	0 %	25 %	100 %
davon mit Faktorrestaktivität $> 1\%$ und $\leq 2\%$ [Anzahl]	0	40	178
Substitutionspflichtige Patienten mit schwerer HB (Faktorrestaktivität $\leq 1\%$) ohne Hemmkörper ≥ 12 Jahre [Anzahl]	320	346	371
Summe: Substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer und schwerer HB (Anwendungsgebiet von Concizumab, Faktorrestaktivität $\leq 2\%$) ohne Hemmkörper ≥ 12 Jahre [Anzahl]	320	386	549
HB: Hämophilie B			
Quelle: [56]			

Schritt 5: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Jahr 2023 waren 74.257.000 Mitglieder in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) registriert [71]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung des Jahres 2023 [69] entspricht dies einem Anteil von 88,98 %. Überträgt man den Anteil an GKV-Versicherten auf die prognostizierte Zahl an substitutionspflichtigen Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer HB ohne Hemmkörper ab 12 Jahren für das Jahr 2025, so ergibt sich im Median eine Zahl von 343 Patienten mit einer Unsicherheitsspanne von 285 bis 488 Patienten in der GKV-Zielpopulation für Concizumab (siehe Tabelle 3-10). Die mediane Patientenzahl von 343 Patienten setzt sich dabei aus 42 Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren und 302 Patienten ab 18 Jahren zusammen. Die rechnerische Summe aus den Einzelwerten ($n = 344$) weicht dabei um 1 vom Median ($n = 343$) ab. Diese Abweichung ist auf das Aufrunden der Einzelwerte zurückzuführen und kann der Excel-Tabelle zur Berechnung der Zielpopulation entnommen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2025

	Untergrenze	Median	Obergrenze
Substitutionspflichtige Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer ^a und schwerer ^b HB ohne Hemmkörper in der GKV 2025 [Anzahl]	285	343	488
davon mit mittelschwerer HB ^a	0	36	158
davon mit schwerer HB ^b	285	308	330
a: Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 %			
b: Faktorrestaktivität ≤ 1 %			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hämophilie B			
Quelle: [56]			

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegt für das Anwendungsgebiet der mittelschweren und schweren HB ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor (D-937 Etranacogen Dezaparvovec [2023]) [66]. Der Beschluss zu Etranacogen Dezaparvovec bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der schweren und mittelschweren HB ohne Hemmkörper für Patienten ab 18 Jahren und kommt dem Anwendungsgebiet von Concizumab somit sehr nahe.

Die Patientenzahlen im Beschluss zu Etranacogen Dezaparvovec werden auf ca. 340 beziffert. Etranacogen Dezaparvovec wird ab einem Alter von 18 Jahren angewendet, während Concizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen ist. Auf der anderen Seite ist Etranacogen Dezaparvovec für die gesamte Population der Patienten mit mittelschwerer HB ohne Hemmkörper (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 5 %) im Anwendungsgebiet zugelassen, während Concizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für Patienten mit einer Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 % zugelassen ist. In Summe sollten die GKV-Populationen von Etranacogen Dezaparvovec und Concizumab somit in der gleichen Größenordnung liegen. Den Erwartungen entsprechend liegt die prognostizierte

GKV-Population von im Median 343 Patienten für Concizumab (siehe Tabelle 3-10) sehr nahe an der im Etranacogen Dezaparvovec Beschluss ausgewiesenen Patientenzahl (ca. 340 Patienten).

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.

Die Zahlen der im DHR gemeldeten substitutionspflichtigen Patienten mit HB ohne Hemmkörper zeigen im Zeitraum von 2017 bis 2023 keinen ersichtlichen Trend. Daher wird im Einklang mit bisherigen Nutzenbewertungsverfahren [60-66] davon ausgegangen, dass die Prävalenz der HB weitestgehend stabil bleibt. Entsprechend sind voraussichtlich keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten.

Zur Extrapolation der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030 wird entsprechend die mediane Prävalenzrate der Jahre 2017 bis 2023 bzw. die minimale (Untergrenze) und maximale (Obergrenze) Prävalenzrate, zur Angabe der Unsicherheitspanne, gemäß Schritt 3 auf die prognostizierte männliche Bevölkerung der Jahre 2026 bis 2030 angewendet und anschließend gemäß Schritt 5 die GKV-Zielpopulation ermittelt. Hierbei wird der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 88,98 % aus dem Jahr 2023 [71] auf die Folgejahre angewendet, da nicht von einer signifikanten Veränderung dieser Zahl in naher Zukunft ausgegangen wird.

Tabelle 3-11 zeigt die geschätzte Entwicklung der GKV-Zielpopulation (substitutionspflichtige Patienten mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität > 1 % und ≤ 2 %) bzw. schwerer HB (Faktorrestaktivität ≤ 1 %)) in Deutschland für die kommenden fünf Jahre (2026 bis 2030).

Tabelle 3-11: Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2030

		2026	2027	2028	2029	2030
Substitutionspflichtige Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer ^a und schwerer ^b HB ohne Hemmkörper in der GKV [Anzahl]	Untergrenze	285	286	286	287	287
	Median	344	345	346	346	347
	Obergrenze	489	490	491	493	493
davon mit mittelschwerer HB ^a	Untergrenze	0	0	0	0	0
	Median	36	36	36	36	36
	Obergrenze	159	159	159	160	160
davon mit schwerer HB ^b	Untergrenze	285	286	286	287	287
	Median	309	309	310	311	311
	Obergrenze	331	332	333	333	334

	2026	2027	2028	2029	2030
a: Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 2 %					
b: Faktorrestaktivität \leq 1 %					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hämophilie B					
Quelle: [56]					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV 2025
Concizumab (Alhemo®)	Summe: Substitutionspflichtige Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 2 %) und schwerer HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Hemmkörper	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	343 ^a (285–488)
	Substitutionspflichtige Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer HB (Faktorrestaktivität > 1 % und \leq 2 %) ohne Hemmkörper	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	36 ^a (0–158)
	Substitutionspflichtige Patienten ab 12 Jahren mit schwerer HB (Faktorrestaktivität \leq 1 %) ohne Hemmkörper	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	308 ^a (285–330)
a: Median			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hämophilie B			
Quelle: [56]			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.1 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 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.
2. George, L.A. and P.F. Fogarty, Gene therapy for hemophilia: past, present and future. Semin Hematol, 2016. 53(1): p. 46-54.
3. World Federation of Hemophilia (WFH). Annual Global Survey 2023. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf>.
4. Coppola, A., et al., Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. J Blood Med, 2010. 1: p. 183-95.
5. Miesbach, W., et al., Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int, 2019. 116(47): p. 791-798.
6. National Bleeding Disorders Foundation (NBDF). Hemophilia B. 2024 [Zugriff am: 26.02.2024]; Verfügbar unter: <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>.
7. Iorio, A., et al., Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. Ann Intern Med, 2019. 171(8): p. 540-546.
8. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. 2020 [Zugriff am: 07.07.2025]; 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.
9. Bowen, D.J., Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. Mol Pathol, 2002. 55(2): p. 127-44.
10. Bolton-Maggs, P.H. and K.J. Pasi, Haemophilias A and B. Lancet, 2003. 361(9371): p. 1801-9.

11. Peters, R. and T. Harris, Advances and innovations in haemophilia treatment. Nat Rev Drug Discov, 2018. 17(7): p. 493-508.
12. 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.
13. Shen, G., et al., The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. Int J Mol Sci, 2022. 23(5).
14. Goodeve, A.C., Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. J Thromb Haemost, 2015. 13(7): p. 1184-95.
15. Alshaikhli A, K.R., Rokkam VR., Hemophilia B. 2024.
16. Novo Nordisk. Hämophilie – Entstehung und Vererbung einfach erklärt. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.haemcare.de/haemophilie-verstehen/haemophilie-entstehung-und-vererbung-einfach-erklaert.html>.
17. Payne, A.B., et al., Mortality Trends and Causes of Death in Persons with Hemophilia in the United States, 1999-2014. Blood, 2017. 130(Supplement 1): p. 755-755.
18. Gualtierotti, R., L.P. Solimeno, and F. Peyvandi, Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2021. 19(9): p. 2112-2121.
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. Pabinger, I., et al., [Treatment of haemophilia in Austria]. Wien Klin Wochenschr, 2015. 127 Suppl 3: p. S115-30.
24. Eichler, H., et al., [Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren]. Hamostaseologie, 2019. 39(4): p. 311-321.
25. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Hympavzi®, Stand 04/2025. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025138/hympavzi-r-150-mg-injektionsloesung>.
26. CSL Behring GmbH. Fachinformation Hemgenix, Stand 02/2023. 2023 [Zugriff am: 05.01.2024]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024038/Hemgenix%C2%AE>.
27. Oldenburg, J. and A. Pavlova, Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. Haemophilia, 2006. 12 Suppl 6: p. 15-22.
28. Berntorp, E., et al., Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. Haemophilia, 2006. 12 Suppl 6: p. 1-7.
29. Carcao, M.D., The diagnosis and management of congenital hemophilia. Seminars in thrombosis and hemostasis, 2012. 38(7): p. 727-734.
30. Olasupo, O.O., et al., Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 8(8): p. Cd014201.
31. Kruis, I.C. and M.H. Driessens, Pain while injecting emicizumab predominant in children, a report of Dutch patient experiences. Haemophilia, 2023. 29(2): p. 689-691.
32. 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.

33. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation BeneFIX®, Stand 09/2020. 2020 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/004652/benefitix-r-250-500-1000-2000-3000-i-e>.
34. Takeda GmbH. Fachinformation RIXUBIS, Stand 07/2022. 2022 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020564/rixubis>.
35. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation ALPROLIX, Stand 04/2025. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021558/Alprolix>.
36. CSL Behring GmbH. Fachinformation IDELVION, Stand 09/2023. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021086/idelvion>.
37. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Refixia, Stand 08/2023. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021778/refixia-r>.
38. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation AlphaNine® 500/1000, Stand 06/2021. 2021 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008364/alphanine-r-500-1000>.
39. Biostest Pharma GmbH. Fachinformation Haemonine®500/1000, Stand 11/2024. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011602/haemonine-r-500-1000>.
40. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 600 I.E., Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014314/immunine-600-i-e>.
41. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 1200 I.E., Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025133/immunine-1200-i-e>.
42. Octapharma GmbH. Fachinformation OCTANINE F, Stand 05/2025. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/006503/octanine-r-f-500-1000>.

43. 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.
44. Miller, C.H., Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia*, 2018. 24(2): p. 186-197.
45. 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.
46. 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.
47. Franchini, M. and P.M. Mannucci, Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. 7: p. 24.
48. Mangiafico, L., et al., Safety and effectiveness of raltegravir in patients with haemophilia and anti-HIV multidrug resistance. *Haemophilia*, 2012. 18(1): p. 108-11.
49. Mannucci, P.M., Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost*, 2003. 1(7): p. 1349-55.
50. Plug, I., et al., Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*, 2006. 108(1): p. 52-6.
51. Izzi, G., et al., The use of central venous catheters in haemophilia patients. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 1: p. 29-31.
52. Cafuir, L.A. and C.L. Kempton, Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Therapeutic Advances in Hematology*, 2017. 8(10): p. 303-313.
53. Benson, G., et al., Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. *Eur J Haematol*, 2012. 88(5): p. 371-9.
54. 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>.

55. World Federation of Hemophilia (WFH). Annual Global Survey 2021. 2022 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>.
56. Novo Nordisk. Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation Alhemo - HB 2025.
57. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). DHR - Deutsches Hämophilieregister. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>.
58. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophilieregister (DHR). 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-20-faqs.pdf?blob=publicationFile&v=5>.
59. Bundesministerium der Justiz (BMJV). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2017 Teil I Nr. 52, Gesetz zur Fortschreibung der Vorschriften für Blut- und Gewebezubereitungen und zur Änderung anderer Vorschriften. 2017 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: [https://dip.bundestag.de/vorgang/gesetz-zur-fortschreibung-der-vorschriften-für-blut-und-gewebezubereitungen-und/79993](https://dip.bundestag.de/vorgang/gesetz-zur-fortschreibung-der-vorschriften-f%C3%BCr-blut-und-gewebezubereitungen-und/79993).
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa 2016 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Eftrenonacog alfa. 2016 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenberwertung%20G-BA_Eftrenonacog_alpha_D-233.pdf.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 590 Nonacog beta pegol (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 [Zugriff am: 28.04.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2169/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWIG_Nonacog-beta-pegol_D-322.pdf.

63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1270 Albutrepenonacog alfa (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 [Zugriff am: 28.04.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5184/2021-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Albutrepenonacog_alfa-D-734.pdf.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Eftrenonacog alfa (Hämophilie B) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6917/2023-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Eftrenonacog-alfa_D-961.pdf.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nonacog beta pegol (Hämophilie B, Patientinnen und Patienten < 12 Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6989/2023-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nonacog-beta-pegol_D-969.pdf.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Etranacogen Dezaparvovec 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6628/2023-05-01_Nutzenbewertung-G-BA_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937.pdf.
67. Geschäftsstelle Deutsches Hämophilieregister (DHR). Anfrage DHR: HA/HB - Substitutionsbedürftige Patienten 2013 bis 2023. Stand: 10. September 2024. 2024.
68. Statistisches Bundesamt (Destatis). Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht. 2025 [Zugriff am: 28.08.2025]; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12612/table/12612-0001>.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. 2025 [Zugriff am: 28.08.2025]; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0007>.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 28.08.2025. 2025 [Zugriff am: 28.08.2025]; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/c6027dca>.

71. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln, KF24 BUND, Stand: August 2024. [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 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.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^{a,b}	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandldungs-dauer je Behandlung in Tagen	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab (Alhemo®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Prophylaxe, kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinante FIX-Präparate					
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) ^c	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
Nonacog beta pegol (Refixia®)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52,1	1	52,1
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) ^d	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Prophylaxe kontinuierlich, 1 x wöchentlich oder alle 10 Tage	36,5–52,1	1	36,5–52,1
Humanplasmatische FIX-Präparate					
FIX-Präparat (AlphaNine®)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3-4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
FIX-Präparat (Octanine®)	HB-Patienten (alle Altersstufen)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3-4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
FIX-Präparat (Haemonine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3-4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
FIX-Präparat (Immunine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Prophylaxe kontinuierlich, alle 3-4 Tage	91,3–121,7	1	91,3–121,7
a: Die Altersempfehlungen innerhalb der Population bzw. Patientengruppe wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.					
b: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten.					
c: Gemäß Fachinformation können manche Patienten, die auf ein 1 x wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden [1]. Da diese Dosierung gemäß dem Wortlaut der					

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^{a,b}	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fachinformation nicht regelhaft angewendet wird, wurde sie für die Herleitung des Verbrauchs und die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.					
d: Gemäß Fachinformation kann bei manchen Patienten, die auf ein 10-tägiges Therapieschema gut eingestellt sind, ein Dosierungsintervall von 14 Tagen oder mehr in Erwägung gezogen werden [2]. Da diese Dosierung gemäß dem Wortlaut der Fachinformation nicht regelhaft angewendet wird, wurde sie für die Herleitung des Verbrauchs und die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.					
FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HB: Hämophilie B; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm					
<i>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.</i>					

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

Die Angaben zur Patientengruppe und zum Behandlungsmodus sind der jeweiligen Fachinformation 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 [3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rekombinante FIX-Präparate

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®): Routineprophylaxe

Die zVT Idelvion® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Idelvion® 1 x wöchentlich angewendet werden muss [1].

Nonacog alfa (BeneFIX®): Routineprophylaxe

Die zVT BeneFIX® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei BeneFIX® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [4].

Nonacog gamma (Rixubis®): Routineprophylaxe

Die zVT Rixubis® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Rixubis® bei Patienten ab 12 Jahren alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [5].

Nonacog beta pegol (Refixia®): Routineprophylaxe

Die zVT Refixia® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Refixia® 1 x wöchentlich angewendet werden muss [6].

Eftrononacog alfa (Alprolix®): Routineprophylaxe

Die zVT Alprolix® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Alprolix® bei Patienten ab 12 Jahren 1 x wöchentlich oder alle zehn Tage angewendet werden muss [2].

Humanplasmatische FIX-Präparate***Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (AlphaNine®): Routineprophylaxe***

Die zVT AlphaNine® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei AlphaNine® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [7].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (Octanine®): Routineprophylaxe

Die zVT Octanine® kann entsprechend der Zulassung in allen Altersgruppen als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Octanine® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [8].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (Haemonine®): Routineprophylaxe

Die zVT Haemonine® kann entsprechend der Zulassung für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Haemonine® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [9].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (Immunine®): Routineprophylaxe

Die zVT Immunine® kann entsprechend der Zulassung für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren als Routineprophylaxe angewendet werden. Daher erfolgt die Applikation kontinuierlich, wobei Immunine® alle drei bis vier Tage angewendet werden muss [10, 11].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden

ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Behandlungstag ^b	Jahresverbrauch pro Patient ^c	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab (Alhemo [®]) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	365	Kalkulatorisch: 12,4 mg Verabreicht: 12,0 mg ^e	4.380 mg (14,6 Pens á 300 mg)	
Concizumab (Alhemo [®]) 0,20 mg/kg KG 1 x täglich		365	Kalkulatorisch: 16,6 mg Verabreicht: 17,0 mg ^e	6.205 mg (20,7 Pens á 300 mg)	
Concizumab (Alhemo [®]) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich		365	Kalkulatorisch: 20,7 mg Verabreicht: 21,0 mg ^e	7.665 mg (25,6 Pens á 300 mg)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinante FIX-Präparate					
Albutreprenonacog alfa (Idelvion [®]) 35–50 E/kg KG 1 x wöchentlich ^f	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	52,1	Kalkulatorisch: 2.900,4–4.143,5 E Verabreicht: 3.000,0–4.250,0 E	156.428,6–221.607,1 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 E und 1.000 E bis je 52,1 Durchstechflaschen á 3.500 E, 500 E und 250 E)	
Nonacog alfa (BeneFIX [®]) 40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	91,3–121,7	Kalkulatorisch: 3.314,8 E Verabreicht: 3.500,0 E	319.375,0–425.833,3 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E)	
Nonacog gamma (Rixubis [®]) 40–60 E/kg KG alle 3–4 Tage	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	91,3–121,7	Kalkulatorisch: 3.314,8–4.972,2 E Verabreicht: 3.500,0–5.000,0 E	319.375,0–608.333,3 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E bis je	

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Behandlungstag ^b	Jahresverbrauch pro Patient ^c
				121,7 Durchstechflaschen á 3.000 E und 2.000 E)
Nonacog beta pegol (Refixia®) 40 E/kg KG 1 x wöchentlich	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	52,1	Kalkulatorisch: 3.314,8 E Verabreicht: 3.500,0 E	182.500,0 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E)
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) Behandlungsregime zu Beginn: 50 E/kg KG 1 x wöchentlich oder 100 E/kg KG alle 10 Tage ^g	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	36,5–52,1	Kalkulatorisch: 4.143,5–8.287,0 E Verabreicht: 4.250,0–8.500,0 E	221.607,1–310.250,0 E (je 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 E, 1.000 E und 250 E bis je 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 E und 73,0 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E)
Humanplasmatische FIX-Präparate				
Faktor IX Präparat (AlphaNine®) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	91,3–121,7	Kalkulatorisch: 1.657,4–3.314,8 E Verabreicht: 2.000,0–3.500,0 E	182.500,0–425.833,3 E (je 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis je 365 Durchstechflaschen á 1.000 E und 121,7 Durchstechflaschen á 500 E)
FIX-Präparat (Octanine®) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	91,3–121,7	Kalkulatorisch: 1.657,4–3.314,8 E Verabreicht: 2.000,0–3.500,0 E	182.500,0–425.833,3 E (je 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis je 365 Durchstechflaschen á 1.000 E und 121,7 Durchstechflaschen á 500 E)
FIX-Präparat (Haemonine®) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	91,3–121,7	Kalkulatorisch: 1.657,4–3.314,8 E Verabreicht: 2.000,0–3.500,0 E	182.500,0–425.833,3 E (je 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis je 365 Durchstechflaschen á 1.000 E und 121,7 Durchstechflaschen á 500 E)
FIX-Präparat (Immunine®) 20–40 E/kg KG alle 3–4 Tage	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	91,3–121,7	Kalkulatorisch: 1.657,4–3.314,8 E Verabreicht: 1.800,0–3.600,0 E	164.250,0–438.000,0 E (je 91,3 Durchstechflaschen á 1.200 E und 600 E bis

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Behandlungstag ^b	Jahresverbrauch pro Patient ^c
				365 Durchstechflaschen á 1.200 E)

a: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten. Betrachtet wird die Population ab 12 Jahren entsprechend dem bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.

b: Die Berechnung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Behandlungstag erfolgt basierend auf dem altersgewichteten durchschnittlichen Körpergewicht eines HB-Patienten ab 12 Jahren entsprechend des Mikrozensus 2021: Erwachsene (ab 18 Jahren) 85,8 kg; und des Mikrozensus 2017: Jugendliche (12–<18 Jahre) 61,8 kg [12, 13]. Daraus resultiert für die Zielpopulation ein durchschnittliches Körpergewicht von 82,9 kg.

c: Für die Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient wird der praktische Verbrauch pro Behandlungstag 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 (rekombinante und humanplasmatische Faktorpräparate) nach wirtschaftlichster Stückelung angegeben.

d: Die Loading-Dosis von einmalig 1 mg/kg zu Behandlungsbeginn, sowie der täglichen Initierungsdoxis über vier Wochen von 0,2 mg/kg entsprechend der Fachinformation wird nicht berücksichtigt [3].

e: Der durchschnittliche Verbrauch pro Behandlungstag wird mit dem 300 mg Pen berechnet, um die wirtschaftlichste Stückelung zu berücksichtigen. Bedingt durch Dosierungsschritte des Pen von 1 mg weicht der verabreichte Verbrauch vom kalkulatorischen Verbrauch ab. Die Abweichung der kalkulatorischen von der tatsächlich zu applizierenden Dosis (verabreichte Dosis) wird entsprechend in der Fachinformation berücksichtigt, wobei die kalkulatorische Dosis kaufmännisch gerundet wird, um die zu verabreichende Dosis zu erhalten.

f: Gemäß Fachinformation können manche Patienten, die auf ein 1 x wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, mit bis zu 75 I.E./kg in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden [1]. Da diese Dosierung gemäß dem Wortlaut der Fachinformation nicht regelhaft angewendet wird, wurde sie für die Herleitung des Verbrauchs und die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

g: Gemäß Fachinformation kann bei manchen Patienten, die auf ein 10-tägiges Therapieschema gut eingestellt sind, ein Dosierungsintervall von 14 Tagen oder mehr in Erwägung gezogen werden [2]. Da diese Dosierung gemäß dem Wortlaut der Fachinformation nicht regelhaft angewendet wird, wurde sie für die Herleitung des Verbrauchs und die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

E: Einheit; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; HB: Hämophilie B; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 Behandlungstag angegeben. Concizumab wird zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung als Pen-Injektor in den Packungsgrößen 60 mg/1,5 ml (40 mg/ml), 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) und 300 mg/3ml (100 mg/ml) vertrieben.

Für die vorliegende Berechnung wird aus Gründen der Wirtschaftlichkeit der 300 mg-Pen berücksichtigt.

Der durchschnittliche Jahresverbrauch pro Patient wird für die Routineprophylaxe mit rekombinanten und humanplasmatischen FIX-Präparaten als Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen nach wirtschaftlichster Stückelung pro Behandlungstag angegeben.

Herleitung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Behandlungstag

Sowohl für Concizumab als auch für rekombinante und humanplasmatische Faktorpräparate erfolgt die Dosierung nach Körpergewicht. Zur Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs pro Behandlungstag wird das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit HB als Berechnungsgrundlage verwendet.

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 der amtlichen Fassung von 2017 und 2021 genutzt.

Angaben zu durchschnittlichen Körpergewichten männlicher Kinder, Jugendlicher und Erwachsener, die im Mikrozensus 2021 veröffentlicht wurden, 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 alle Altersgruppen der Mikrozensus aus dem Jahr 2017 herangezogen.

Für männliche Erwachsene (18 Jahre und älter) beträgt das durchschnittliche Körpergewicht laut Mikrozensus 2021 85,8 kg [13].

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 Altersgruppe „12 bis unter 13 Jahren“ (47,6 kg) bis einschließlich der Altersgruppe „17 bis unter 18 Jahren“ (73,2 kg) gebildet [12]. Das mittlere Körpergewicht von männlichen Kindern und Jugendlichen ab 12 bis unter 18 Jahre beträgt somit 61,8 kg.

Durchschnittliches Körpergewicht eines HB-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren

Unter Berücksichtigung der unter Abschnitt 3.2.4 angegebenen Anzahl an substitutionspflichtigen HB-Patienten ab 12 Jahren in der GKV (Zielpopulation) im Jahr 2025 erfolgt die Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichtes eines Patienten in der Zielpopulation. Dabei werden die durchschnittlichen Körpergewichte von Erwachsenen (85,8 kg) sowie von Kindern und Jugendlichen ab 12–<18 Jahren (61,8 kg) entsprechend ihres prozentualen Anteils an der Zielpopulation gewichtet.

Die Zielpopulation setzt sich für das Jahr 2025 im Median aus 302 Erwachsenen sowie 42 Kindern und Jugendlichen zusammen. Dementsprechend stellen 87,8 % der Zielpopulation Erwachsene und 12,2 % Kinder und Jugendliche dar.

Bezieht man diese prozentuale Verteilung bei der Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichtes eines HB-Patienten ab 12 Jahren ein, resultiert für die Zielpopulation ein durchschnittliches Körpergewicht von 82,9 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 [3].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 12,4–20,7 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 12–21 mg für Patienten ab 12 Jahren ergibt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rekombinante FIX-Präparate

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von Idelvion® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 35,0–50,0 E/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich vorgesehen. Manche Patienten, die auf ein 1 x 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 [1].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 2.900,4–4.143,5 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Idelvion® resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 3.000,0–4.250,0 E.

Nonacog alfa (BeneFIX®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von BeneFIX® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 40 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [4].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 3.314,8 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von BeneFIX®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 3.500,0 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 [5].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 3.314,8–4.972,2 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Rixubis®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 3.500,0–5.000,0 E.

Nonacog beta pegol (Refixia®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von Refixia® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 40,0 E/kg Körpergewicht 1 x wöchentlich vorgesehen [6].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 3.314,8 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Refixia®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 3.500,0 E.

Eftrononacog alfa (Alprolix®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von Alprolix® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 50,0 E/kg Körpergewicht 1x wöchentlich oder 100,0 E/kg Körpergewicht alle zehn Tage vorgesehen. Manche Patienten, die auf ein 10-tägiges Therapieschema gut eingestellt sind, können mit 100,0 E/kg Körpergewicht alle 14 Tagen oder mehr 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 [2].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 4.143,5–8.287,0 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Alprolix®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 4.250,0–8.500,0 E.

Humanplasmatische FIX-Präparate***Humanplasmatisches FIX-Präparat (AlphaNine®): Routineprophylaxe***

Entsprechend der Fachinformation von AlphaNine® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [7].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 1.657,4–3.314,8 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der

wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von AlphaNine®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 2.000,0–3.500,0 E.

Humanplasmatisches FIX-Präparat (Octanine®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von Octanine® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [8].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 1.657,4–3.314,8 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Octanine®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 2.000,0–3.500,0 E.

Humanplasmatisches FIX-Präparat (Haemonine®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von Haemonine® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [9].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 1.657,4–3.314,8 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Haemonine®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 2.000,0–3.500,0 E.

Humanplasmatisches FIX-Präparat (Immunine®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von Immunine® ist für die Routineprophylaxe eine Dosierung von 20,0–40,0 E/kg Körpergewicht alle drei bis vier Tage vorgesehen [10, 11].

Daher resultiert für **Patienten ab 12 Jahren** mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82,9 kg ein durchschnittlicher theoretischer Verbrauch pro Behandlungstag von 1.657,4–3.314,8 E für die Prophylaxe. Berücksichtigt man den Verwurf entsprechend der wirtschaftlichsten Stückelung der verfügbaren Durchstechflaschen von Immunine®, resultiert ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch pro Behandlungstag von 1.800,0–3.600,0 E.

Herleitung des durchschnittlichen Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird anhand der Anzahl der Behandlungstage des Patient pro Jahr (siehe Tabelle 3-14) und der Anzahl der Pen-Injektoren (Concizumab) bzw. Durchstechflaschen (rekombinante und humanplasmatische FIX-Präparate) pro Behandlung (siehe Tabelle 3-14) 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

tägliche Initiierungsdoxis über vier Wochen von 0,2 mg/kg Körpergewicht sowie die Dosierungen bis zur individuellen Dosisinstellung werden nicht berücksichtigt, da diese nur zu Behandlungsbeginn notwendig sind [3].

Basierend auf dem durchschnittlichen verabreichten Verbrauch bei **Patienten ab 12 Jahren** von 12–21 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 4.380,0–7.665,0 mg. Dieser Jahresverbrauch entspricht 14,6–25,6 Pen-Injektoren á 300 mg/3 ml.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rekombinante FIX-Präparate

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird Idelvion® als kontinuierliche Prophylaxe 1 x wöchentlich angewendet [1]. 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 **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.000,0–4.250,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 156.428,6–221.607,1 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 E und 1.000 E bis je 52,1 Durchstechflaschen á 3.500 E, 500 E und 250 E.

Nonacog alfa (BeneFIX®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird BeneFIX® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [4]. 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 **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 319.375,0–425.833,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E.

Nonacog gamma (Rixubis®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird Rixubis® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [5]. 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 **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.500,0–5.000,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 319.375,0–608.333,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E bis je 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 E und 2000 E.

Nonacog beta pegol (Refixia®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird Refixia® als kontinuierliche Prophylaxe 1 x wöchentlich angewendet [6]. 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 **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 3.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0 E. Der Jahresschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 E und 500 E.

Eftrononacog alfa (Alprolix®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird Alprolix® als kontinuierliche Prophylaxe 1 x wöchentlich oder alle zehn Tage angewendet [2]. 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 **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 4.143,5–8.287,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 221.607,1–310.250,0 E. Der Jahresschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 52,1 Durchstechflaschen 3.000 E, 1000 E und 500 E bis je 73,0 Durchstechflaschen á 3.000 E und 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 E und 500 E.

Humanplasmatische FIX-Präparate***Humanplasmatisches FIX-Präparat (AlphaNine®): Routineprophylaxe***

Entsprechend der Fachinformation wird AlphaNine® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [7]. AlphaNine® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 I.E. und 1.000 I.E. vertrieben.

Für **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.000,0–3.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0–425.833,3 E. Der Jahresschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis je 365 Durchstechflaschen á 1.000 E und 121,7 Durchstechflaschen á 500 E.

Humanplasmatisches FIX-Präparat (Octanine®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird Octanine® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [8]. Octanine® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 I.E. und 1.000 I.E. vertrieben.

Für **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.000,0–3.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0–425.833,3 E. Der Jahresschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten

Verbrauch von 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis je 365 Durchstechflaschen á 1.000 E und 121,7 Durchstechflaschen á 500 E.

Humanplasmatisches FIX-Präparat (Haemonine®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird Haemonine® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [9]. Haemonine® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 500 I.E. und 1.000 I.E. vertrieben.

Für **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 2.000,0–3.500,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 182.500,0–425.833,3 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von 182,5 Durchstechflaschen á 1.000 E bis je 365 Durchstechflaschen á 1.000 E und 121,7 Durchstechflaschen á 500 E.

Humanplasmatisches FIX-Präparat (Immunine®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation wird Immunine® als kontinuierliche Prophylaxe alle drei bis vier Tage angewendet [10, 11]. Immunine® wird als Durchstechflasche in den Packungsgrößen 600 I.E. und 1.200 I.E. vertrieben.

Für **Patienten ab 12 Jahren** wird pro Behandlungstag ein durchschnittlicher verabreichter Verbrauch inkl. Verwurf von 1.800,0–3.600,0 E verzeichnet. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 164.250,0–438.000,0 E. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Patienten ab 12 Jahren entspricht einem verabreichten Verbrauch von je 91,3 Durchstechflaschen á 1200E und 600 E bis 365 Durchstechflaschen á 1.200 E.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel – Concizumab				
Darreichungsform: Pen-Injektor	Wirkstärke [mg]	[PZN]	[Euro]	[Euro]
Concizumab (Alhemo®) ^a	60	19168191	7.182,35	6.773,69 [1,77] ^a [406,89] ^b
	150	19168216	17.869,40	16.850,40 [1,77] ^a [1.017,23] ^b
	300	19168222	35.681,15	33.644,91 [1,77] ^a [2.034,47] ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinante FIX-Präparate				
Darreichungsform: Durchstechflasche	Wirkstärke [I.E.]	[PZN]	[Euro]	[Euro]
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	250	11551855	457,97	431,47 [1,77] ^b [24,73] ^c
	500	11551861	904,64	853,41 [1,77] ^b [49,46] ^c
	1.000	11551878	1.789,72	1.689,03 [1,77] ^b [98,92] ^c
	2.000	11551884	3.521,78	3.322,17 [1,77] ^b [197,84] ^c
	3.500	16782329	6.119,88	5.771,89 [1,77] ^b [346,22] ^c
Nonacog alfa (BeneFIX®)	250	00059950	287,30	270,25 [1,77] ^b [15,28] ^c
	500	00059967	563,25	530,92 [1,77] ^b [30,56] ^c
	1.000	00059973	1.115,18	1.052,29 [1,77] ^b [61,12] ^c
	2.000	02652149	2.197,97	2.073,97 [1,77] ^b [122,23] ^c
	3.000	00692239	3.268,12	3.083,00 [1,77] ^b [183,35] ^c

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nonacog gamma (Rixubis®)	250	11047401	302,43	284,54 [1,77] ^b [16,12] ^c
	500	11047418	593,54	559,53 [1,77] ^b [32,24] ^c
	1.000	11047424	1.175,79	1.109,55 [1,77] ^b [64,47] ^c
	2.000	11047430	2.315,47	2.184,76 [1,77] ^b [128,94] ^c
	3.000	11047447	3.444,37	3.249,18 [1,77] ^b [193,42] ^c
Nonacog beta pegol (Refixia®)	500	13451425	948,97	895,29 [1,77] ^b [51,91] ^c
	1.000	13451454	1.875,67	1.770,07 [1,77] ^b [103,83] ^c
	2.000	13451460	3.693,69	3.484,26 [1,77] ^b [207,66] ^c
	3.000	18395677	5.511,71	5.198,46 [1,77] ^b [311,48] ^c
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	250	11711098	300,14	282,38 [1,77] ^b [15,99] ^c
	500	11711106	588,95	555,20 [1,77] ^b [31,98] ^c
	1.000	11711112	1.166,58	1.100,85 [1,77] ^b [63,96] ^c
	2.000	11711135	2.297,62	2.167,92 [1,77] ^b [127,93] ^c
	3.000	17274687	3.417,60	3.223,94 [1,77] ^b [191,89] ^c
Humanplasmatische FIX-Präparate				
Darreichungsform: Durchstechflasche	Wirkstärke [I.E.]	[PZN]	[Euro]	[Euro]
FIX-Präparat (AlphaNine®)	500	02805073	463,30	436,50 [1,77] ^b [25,03] ^c
	1.000	02805096	915,30	863,48 [1,77] ^b [50,05] ^c
FIX-Präparat (Octanine® F)	500	06881220	542,44	511,26 [1,77] ^b [29,41] ^c
	1.000	06881237	1.073,59	1.013,01

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
				[1,77] ^b [58,81] ^c
FIX-Präparat (Haemonine®)	500	07373187	578,45	531,29 [1,77] ^b [36,51] ^c
	1.000	07373224	1.145,60	1.053,07 [1,77] ^b [73,01] ^c
FIX-Präparat (Immunine®)	600	06955467	641,53	604,87 [1,77] ^b [34,89] ^c
	1.200	06957207	1.271,75	1.200,19 [1,77] ^b [69,79] ^c
<p>a: Nichtberücksichtigung der einmaligen Loading-Dose von 1 mg/kg Körpergewicht, der täglichen Initiierungsdoxis über vier Wochen von 0,2 mg/kg Körpergewicht sowie der Dosierungen bis zur individuellen Dosiseinstellung.</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V</p> <p>c: Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>Abs.: Absatz; FIX: Blutgerinnungsfaktor FIX; I.E.: Internationale Einheiten; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Sozialgesetzbuch V</p>				
Preisangaben nach Lauer-Taxe Stand 01.09.2025				

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

Die Angaben zur Darreichungsform, Wirkstärke und Packungsgröße sowie Apothekenabgabepreise (Taxe–VK) und Pflichtrabatte (vorgeschriebene Rabatte) wurden der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2025 entnommen.

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 [14].

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 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe ^b	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Concizumab (Alhemo [®]) ^a	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Einmalnadeln	1 pro Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinante FIX-Präparate				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
Nonacog alfa (BeneFIX [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
Nonacog gamma (Rixubis [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
Nonacog beta pegol (Refixia [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
Eftrenonacog alfa (Alprolix [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe ^b	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Humanplasmatische FIX-Präparate				
FIX-Präparat (AlphaNine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
FIX-Präparat (Octanine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
FIX-Präparat (Haemonine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
FIX-Präparat (Immunine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)		Patientenindividuell ^c	
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-Diagnostikum</i> durchgeführt werden. Da die Kosten vom pharmazeutischen Unternehmer getragen werden, bleiben Kosten des Tests unberücksichtigt.				
b: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten. Betrachtet wird die Population ab 12 Jahren entsprechend dem bewertungsrelevanten Anwendungsbereich.				
c: Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX.				
FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hämophilie B				
Quelle: [3]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Concizumab (Alhemo®): Routineprophylaxe

Entsprechend der Fachinformation von Concizumab ist der Fertigpen für die Anwendung mit NovoFine® 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-Leistung an. [3]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rekombinante FIX-Präparate

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®): Routineprophylaxe

Die Fachinformation von Idelvion® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [1].

Nonacog alfa (BeneFIX®): Routineprophylaxe

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

Nonacog gamma (Rixubis®): Routineprophylaxe

Die Fachinformation von Rixubis® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [5].

Nonacog beta pegol (Refixia®): Routineprophylaxe

Die Fachinformation von Refixia® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [6].

Eftrononacog alfa (Alprolix®): Routineprophylaxe

Die Fachinformation von Alprolix® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [2].

Humanplasmatische FIX-Präparate***Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (AlphaNine®): Routineprophylaxe***

Die Fachinformation von AlphaNine® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [7].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (Octanine®): Routineprophylaxe

Die Fachinformation von Octanine® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [8].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (Haemonine®): Routineprophylaxe

Die Fachinformation von Haemonine® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [9].

Humanplasmatisches Faktor IX Präparat (Immunine®): Routineprophylaxe

Die Fachinformation von Immunine® gibt keine konkreten Empfehlungen für abrechnungsfähige Zusatzleistungen [10, 11].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

EBM-Nummer	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel – Concizumab		
	Einmalnadeln ^a	0,25
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Rekombinante und humanplasmatische FIX-Präparate		
Messung Faktoren und Hemmkörper^b		
32218	Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX	22,17
32227	Ähnliche Untersuchungen unter Angabe des Faktors: Bestimmung des Hemmkörpers (Bethesda-Assay)	19,04
Hausärztliche Versichertenpauschalen - Versichertenpauschale		
03000	ab Beginn des 5. bis zum vollendeten 18. Lebensjahr	17,60
	ab Beginn des 19. bis zum vollendeten 54. Lebensjahr	14,13
	ab Beginn des 55. bis zum vollendeten 75. Lebensjahr	18,34
	ab Beginn des 76. Lebensjahres	24,79
	Altersgewichtete Kosten – Patienten ab 12 Jahren	16,70
03220	Zuschlag zu der Versichertenpauschale nach der Gebührenordnungsposition 03000 für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung	16,11
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
13491 & 13492	Altersgewichtete Kosten – Patienten ab 12 Jahren	39,54
HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Kosten Hausarzt pro Versorgung: Summe aus EBM 32216, 32227, 3000 - altersgewichtet, 3220	74,02
	Kosten Hausarzt pro Jahr: Summe aus EBM 32216, 32227, 3000 - altersgewichtet, 3220	296,09
	Kosten Facharzt pro Versorgung: Summe aus EBM 32216, 32227, 13491 & 13492 - altersgewichtet	80,75
	Kosten Facharzt pro Jahr: Summe aus EBM 32216, 32227, 13491 & 13492 - altersgewichtet	322,99

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

b: Mehrkosten fallen patientenindividuell, aber in der Regel 4x im Jahr an.

EBM-Nummer	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hämophilie B; mm: Millimeter; PZN: Pharmazentralnummer		
Quelle: [3]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für Einmalnadeln (1 Packung mit 100 Einmalnadeln für 24,99 €) entstammen der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2025). 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 3-18) erfolgt mit gerundeten Werten.

Die Angaben der in Tabelle 3-17 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs für ärztliche Leistungen (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 3.Quartal 2025) entnommen [15].

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. Nach Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis (basierend auf dem Ergebnis der Concizumab Plasmakonzentration nach 4 Wochen) ist bei Concizumab keine routinemäßige Überwachung der FIX-Aktivität zum Zweck einer Anpassung der Dosis notwendig. Bei den anderen in der Tabelle 3-16 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 ist in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Dosierung je Präparat (gemäß Fachinformationen) patientenindividuell und führt zu individuellen Mehrkosten.

Nach wiederholter Behandlung mit FIX-Präparaten sollten Patienten zu Beginn der Behandlung oder bei klinischen Hinweisen auf die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) überwacht werden. Wenn die erwarteten Spiegel der FIX-Aktivität im Plasma nicht erreicht werden, es zu häufigeren Blutungen kommt oder die Blutung nicht mit einer entsprechenden Dosis beherrscht wird, sollte ein Test durchgeführt werden, um das Vorhandensein von Hemmkörpern zu überprüfen. Bei FIX-Präparaten können dadurch patientenindividuell zusätzliche GKV-Leistungen erforderlich werden, die zu Mehrkosten führen. Da Concizumab sowohl bei HA bzw. HB mit und ohne Hemmkörper zugelassen ist und keine routinemäßige Hemmkörpertestung erforderlich macht, entfallen diese Notwendigkeit.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe ^b	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Concizumab (Alhemo [®]) ^a	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Einmalnadeln	91,25
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Rekombinante FIX-Präparate			
Albutreponacog alfa (Idelvion [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
Nonacog alfa (BeneFIX [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
Nonacog gamma (Rixubis [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
Nonacog beta pegol (Refixia [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
Eftrenonacog alfa (Alprolix [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
Humanplasmatische FIX-Präparate			
FIX-Präparat (AlphaNine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
FIX-Präparat (Octanine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
FIX-Präparat (Haemonine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99
FIX-Präparat (Immunine [®])	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	Messung FIX und FIX-Hemmkörper ^c	296,09–322,99

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
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.			
b: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten. Betrachtet wird die Population ab 12 Jahren entsprechend dem bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.			
c: Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor IX.			
FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hämophilie B			
Quelle: [3]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Durchschnittliche Arzneimittelposten 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 ^b
Zu bewertendes Arzneimittel					
Concizumab (Alhemo®) 0,15 mg/kg KG 1 x täglich	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	491.215,74	91,25	491.306,99	169.009.606,07
Concizumab (Alhemo®) 0,2 mg/kg KG 1 x täglich	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	695.888,97	91,25	695.980,22	239.417.196,10

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe ^a	Durch-schnittliche Arzneimitt-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Durch-schnittliche Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Durchschnittliche Jahres-therapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Concizumab (Alhemo®) 0,25 mg/kg KG 1 x täglich	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	859.627,55	91,25	859.718,80	295.743.268,13
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinante FIX-Präparate					
Albutrepenon-acog alfa (Idelvion®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	261.298,46 – 367.960,41	296,09 – 322,99	261.594,55 – 368.283,41	89.988.525,12 – 126.689.491,46
Nonacog alfa (BeneFIX®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	329.770,25 – 439.693,66	296,09 – 322,99	330.066,33 – 440.016,66	113.542.818,34 – 151.365.729,50
Nonacog gamma (Rixubis®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	347.544,79 – 661.129,37	296,09 – 322,99	347.840,87 – 661.452,36	119.657.260,75 – 227.539.612,30
Nonacog beta pegol (Refixia®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	317.745,54	296,09 – 322,99	318.041,62 – 318.068,53	109.406.318,13 – 109.415.574,46
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	240.231,01 – 334.741,50	296,09 – 322,99	240.527,09 – 335.064,49	82.741.320,31 – 115.262.186,17
Humanplasmatische FIX-Präparate					
FIX-Präparat (AlphaNine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	157.585,10 – 368.277,70	296,09 – 322,99	157.881,19 – 368.600,69	54.311.128,25 – 126.798.638,97
FIX-Präparat (Octanine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	184.874,33 – 431.951,95	296,09 – 322,99	185.170,41 – 432.274,94	63.698.621,65 – 148.702.580,97
FIX-Präparat (Haemonine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	195.424,65 – 456.569,98	296,09 – 322,99	195.720,74 – 456.892,98	67.327.933,45 – 157.171.184,44
FIX-Präparat (Immunine®)	HB-Patienten (ab 12 Jahren)	164.711,73 – 438.069,35	296,09 – 322,99	165.007,81 – 438.392,34	56.762.687,25 – 150.806.966,57

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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 ^b
a: Es handelt sich ausschließlich um substitutionspflichtige Patienten. Betrachtet wird die Population ab 12 Jahren entsprechend dem bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet.					
b: Zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten, die der GKV insgesamt entstehen, wird der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend der Darstellung in Abschnitt 3.2.4 herangezogen (344 HB-Patienten ab 12 Jahren). Für jede mögliche Dosierung von Concizumab sowie von rekombinanten und humanplasmatischen FIX-Präparaten wird zur Berechnung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten die mediane Anzahl an Erwachsenen oder Jugendlichen angenommen.					
FIX: Blutgerinnungsfaktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HB: Hämophilie B; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm					

Die Kalkulationen für die Jahrestherapiekosten sind als Excel-Tabelle und als PDF-Datei beigefügt [16].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.1 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs, 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 ambularem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die aktuelle blutungsvorbeugende prophylaktische Behandlung der HB stützt sich vorrangig auf eine individuell angepasste Substitution von FIX. Diese Therapie, basierend auf plasmatisch und rekombinant hergestellten Faktorpräparaten, bildet das Fundament der Prophylaxe [17, 18].

Trotz des Einsatzes von FIX-Präparaten in der Therapie der HB, die wesentlich zur Blutungskontrolle beitragen, bleibt die vollständige Verhinderung von Blutungssereignissen für viele Patienten ein unerreichtes Ziel [19]. Daten aus der klinischen Praxis bestätigen, dass die derzeitigen FIX-Präparate nicht bei allen Patienten das Ziel einer vollständigen Blutungskontrolle erreichen, was den Bedarf an innovativen therapeutischen Ansätzen weiter hervorhebt [20]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die faktorunabhängigen Therapien in der Zukunft eine größere Rolle bei der Versorgung von Patienten mit HB spielen werden.

Der Versorgungsanteil für Concizumab wird sich vorwiegend aus Therapiewechslern ergeben, die unzureichend auf eine Therapie mit FIX-Präparaten ansprechen, eine Unverträglichkeit

dagegen aufweisen oder sich als non-adhärenz zeigen. Insbesondere die vereinfachte subkutane Handhabung von Concizumab als Pen-Injektor kann die Therapieentscheidung von Patienten entscheidend beeinflussen. So zeigten die Ergebnisse der Studie Explorer8, dass 68,5% (n/N: 37/54) aller mit Concizumab behandelten HB-Patienten (Studien-Arme 2–4) die Therapie mit Concizumab bevorzugen. Im Kontrollarm machten dagegen nur 33,3% (n/N: 4/12) der Patienten (Studien-Arm 1) die Aussage, dass sie die gegenwärtige Bedarfsbehandlung mit FIX-Präparaten bevorzugen (siehe Tabelle 14.2.200 zum Haemophilia patient preference questionnaire [H-PPQ] im Clinical Trial Report zur Explorer8).

Kontraindikationen für Concizumab sind vor allem auf mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff und sonstigen Bestandteilen der applikationsfertigen Zubereitung zurückzuführen [3]. Im Rahmen der Studie Explorer8 brachen in der HB-Population 11,1 % (n/N: 6/66) der mit Concizumab behandelten Patienten (Studien-Arme 2–4) und kein Patient im Kontrollarm (Studien-Arm 1) die Therapie ab (siehe Tabelle 14.2.3 im Clinical Trial Report zur Explorer8). Lediglich 1,9 % (n/N: 1/66) der mit Concizumab behandelten Patienten (Studien-Arme 2–4) brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen ab. Der Einfluss von Kontraindikationen und möglichen Therapieabbrüchen auf den Concizumab betreffenden Versorgungsanteil ist daher als vernachlässigbar anzusehen.

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

Insgesamt ist die Abschätzung des Versorgungsanteils von Concizumab mit erheblichen Unsicherheiten verbunden, da z.B. Patientenpräferenzen eine wichtige, aber schwer zu kalkulierende Rolle spielen. Eine belastbare Schätzung des zukünftigen Versorgungsanteils von Concizumab ist derzeit nicht volumnäßig möglich. Aufgrund der erstmaligen Möglichkeit für Patienten mit mittelschwerer HB eine Routineprophylaxe mit einer subkutanen Applikationsform durchzuführen, ist davon auszugehen, dass Concizumab zukünftig einen relevanten Stellenwert in der Versorgung darstellen wird.

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.

Darüber, inwieweit sich die Versorgungsanteile zugunsten von Concizumab verschieben werden, kann zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine zuverlässige Aussage getroffen werden. Dementsprechend kann auch keine belastbare Aussage zu möglichen Änderungen auf die beschriebenen Jahrestherapiekosten gemacht 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 Arzneimittel basieren auf den Angaben der Lauer–Taxe mit dem Informationsstand 01.09.2025. Die Berechnung der Kosten von Concizumab und der zVT folgt dem aktuellen Vorgehen des G-BA in der Indikation Hämophilie B.

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. CSL Behring GmbH. Fachinformation IDELVION, Stand 09/2023. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021086/idelvion>.

2. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation ALPROLIX, Stand 04/2025. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021558/Alprolix>.
3. 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>.
4. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation BeneFIX®, Stand 09/2020. 2020 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/004652/benefitix-r-250-500-1000-2000-3000-i-e>.
5. Takeda GmbH. Fachinformation RIXUBIS, Stand 07/2022. 2022 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020564/rixubis>.
6. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Refixia, Stand 08/2023. 2023 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021778/refixia-r>.
7. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation AlphaNine® 500/1000, Stand 06/2021. 2021 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/008364/alphanine-r-500-1000>.
8. Octapharma GmbH. Fachinformation OCTANINE F, Stand 05/2025. 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/006503/octanine-r-f-500-1000>.
9. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemonine®500/1000, Stand 11/2024. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/011602/haemonine-r-500-1000>.
10. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 600 I.E., Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/014314/immunine-600-i-e>.
11. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 1200 I.E., Stand 10/2024. 2024 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025133/immunine-1200-i-e>.
12. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland,

Alter, Geschlecht. 2017 [Zugriff am: 15.09.2025]; Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/?isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=64069804&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=34532508&p_version=2&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.003=42.

13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2021 [Zugriff am: 15.09.2025]; Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/?isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=64069804&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=14066929&p_version=2&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&D.100=10101&D.003=42.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methodenpapier - Version 7.0. 2023 [Zugriff am; Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf].
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2025) 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>.
16. Novo Nordisk. Berechnung der Jahrestherapiekosten - HA. 2025.
17. Srivastava, A., et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158.
18. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtfolle 2020. 2020 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtfolle_2020.pdf.
19. Cafuir, L.A. and C.L. Kempton, Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. Therapeutic Advances in Hematology, 2017. 8(10): p. 303-313.
20. Olasupo, O.O., et al., Clotting factor concentrates for preventing bleeding and bleeding-related complications in previously treated individuals with haemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev, 2021. 8(8): p. Cd014201.

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.

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. 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. in Tabelle 3-20 des Dossiers angegeben.

Tabelle 3-20: 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 mg dividiert durch 0,4 mg/Schritt = 15,75 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 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 aktiverter 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 3-21 des Dossiers.

Tabelle 3-21: 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 anzuseigen.

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 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Thromboembolische Ereignisse	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass in den klinischen Studien mit Concizumab Fälle von nicht tödlichen arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen berichtet wurden. Diese Fälle traten bei Patienten auf, die mehrere Risikofaktoren aufwiesen, darunter hohe oder häufige Dosen einer Behandlung gegen Durchbruchblutungen. Die Fachinformation enthält auch einen Hinweis darauf, dass Vorsicht geboten ist, wenn bei einem Patienten ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht. Der Beipackzettel 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 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.</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Annex 6):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten/Betreuer • Patientenpass 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Register-basierte Kohortenstudie (NN7415-7533)</p>
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 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. European Medicines Agency (EMA). Alhemo[®]: EPAR - Product Information. 2025.
3. Novo Nordisk. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Concizumab. 2025.
4. European Medicines Agency (EMA). Alhemo[®]: EPAR. 2025.

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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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 Blutungshäufigkeit steigt, sich das	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)
		Körpergewicht stark verändert, der Patient Dosen vor der Einstellung der Erhaltungsdosis ausgelassen hat oder eine Begleiterkrankung hinzukommt, die zu einer Erhöhung des Gesamtrisikos für Thromboembolien führen kann.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	
3	Umgang mit Durchbruchblutungen	„Bei Durchbruchblutungen sollte keine Anpassung der Dosis von Alhemo® vorgenommen werden. Die Ärzte sollten mit dem Patienten und/oder der Pflegeperson gegebenenfalls über die Dosis und das Dosierschema von Bypassing-Präparaten während der Prophylaxe mit Concizumab sprechen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	nein
4	Überempfindlichkeitsreaktionen	„Unter Concizumab traten innerhalb der ersten Behandlungswochen allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf, einschließlich Krankenhausaufenthalten und endgültigem Abbruch der Therapie. Die Patienten sollten über die Anzeichen akuter Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte der Patient angewiesen werden, die Anwendung von Alhemo® abzubrechen und den Arzt zu kontaktieren, der eine angemessene Behandlung sicherstellen sollte.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
5	Immunogenität	„Die Entwicklung von neutralisierenden Anti-Concizumab-Antikörpern, die bei einigen Patienten beobachtet wurden, hat nicht zu einem Wirksamkeitsverlust geführt (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit klinischen Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts (z. B. Zunahme von Durchbruchblutungen) sollten jedoch untersucht werden, um die Ätiologie zu beurteilen, und andere therapeutische Optionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn der Verdacht auf neutralisierende Anti-Concizumab-Antikörper besteht.“	ja

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)
		(Seite 3, Abschnitt 4.4)	
6	Überwachung auf thromboembolische 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 (disseminated intravascular coagulation, 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 4, Abschnitt 4.6)	ja

Quelle: [1]

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-23 wurden der Fachinformation von Concizumab entnommen und haben den Stand 08/2025.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 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 3-23 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis der Online-Version des EBM mit dem Stand vom 3. 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 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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2025) 2025 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.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. Bezuglich 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 3-24 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.

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

Nummer	Studententitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulas-sungs-studie [ja/ nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
		NCT03196297 [12] EUCTR2016-000614-29-SE [13]						
6	<i>Explorer4</i> (NN7415-4310)	<u>Clinicaltrials.gov</u> NCT03196284 [14] <u>EU-CTR</u> 2016-000510-30 [15] <u>WHO-ICTRP</u> NCT03196284 [16] EUCTR2016-000510-30-DK [17]	abgeschlossen		ja	[3]	26	0
7	<i>Explorer7</i> (NN7415-4311)	<u>Clinicaltrials.gov</u> NCT04083781 [18] <u>EU-CTR</u> 2018-004889-34 [19] <u>WHO ICTRP</u> EUCTR2018-004889-34-DK [20] NCT04083781 [21] jRCT2080224957 [22] CTIS2023-506832-33-00 [23]	laufend	26. März 2021	ja	[3]	112 ^b	0
8	<i>Explorer8</i> (NN7415-4307)	<u>Clinicaltrials.gov</u> NCT04082429 [24] <u>EU-CTR</u> 2018-004891-36 [25] <u>CTIS</u> 2023-506831-13-00 [26] CTIS2023-506831-13-00 [27]	laufend	02. November 2021	ja	[3]	140 ^c	4 ^d

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/ LPFV	Zulas-sungs-studie [ja/ nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
		<u>WHO ICTR</u> EUCTR2018-004891-36-DK [28]						
Gesamt							402	18
In Prozent (%)								4,5
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>b: 21 Patienten nahmen bereits an der zuvor stattgefundenen Phase-II-Studie Explorer4 (NN7415-4310) teil und werden daher nicht berücksichtigt, um eine Doppelzählung zu vermeiden.</p> <p>c: 16 Patienten nahmen bereits an der zuvor stattgefundenen Phase-II-Studie Explorer5 (NN7415-4255) teil und werden daher nicht berücksichtigt, um eine Doppelzählung zu vermeiden.</p> <p>d: 3 Patienten aus deutschen Prüfstellen nahmen bereits an der zuvor stattgefundenen Phase-II-Studie Explorer5 (NN7415-4255) teil und werden daher nicht berücksichtigt, um eine Doppelzählung zu vermeiden.</p>								
CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTR: International Clinical Trials Registry Platform; LPI: Last Patient Included; LPFV: Last Patient First Visit; NCT: National Clinical Trial; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297>.
11. Eucr. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196297>.
13. WHO-ICTRP (Eucr). A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors. 2017 [Zugriff am: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284>.
15. Eucr. 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&BEUCT=2023-506832-33-00&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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506831-13-00>.
27. 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: 07.07.2025]; Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506831-13-00&EUCT=2023-506831-13-00>.
28. WHO-ICTRP (Eucr). Research study to look at how well the drug concizumab works in your body if you have haemophilia without inhibitors. 2019 [Zugriff am: 07.07.2025]; Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36.