



Gesellschaft für Thrombose- und
Hämostaseforschung e.V.
GTH-Geschäftsstelle, Haus der Verbände
Gertrudenstr. 9, 50667 Köln
Tel. 0221 423346-26
Fax 0221 423346-20
mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO
Bauhofstraße 12, 10117 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. August 2025

Gemeinsame Stellungnahme
der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und
der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Concizumab
(Blutungsprophylaxe bei Hämophilie A und Nachweis von Hemmkörpern)

veröffentlicht am 1. August 2025
Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1187
IQWiG Bericht Nr. 2056

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Concizumab (Alhemo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 3. Lebensqualität
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Concizumab (Alhemo®) ist das erste Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses Arzneimittels für die angeborene Hämophilie. Concizumab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit angeborener Hämophilie A ab 12 Jahren mit Faktor-VIII-Inhibitoren. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge vom pharmazeutischen Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Concizumab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Emicizumab	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie A und Hemmkörpern ist Emicizumab.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Concizumab in der Blutungsprophylaxe ist die Studie EXPLORER7. Die Studie ist komplex und nahm Patienten mit Hämophilie A oder B auf, jeweils mit Nachweis von Hemmkörpern. Das Design umfasste eine randomisierte Studie mit 2:1 Randomisierung zugunsten Concizumab, sowie zwei offene Arme. In den randomisierten Teil der Studie wurden 26 Patienten mit Hämophilie A aufgenommen.
- In der randomisierten Studie führte die tägliche, prophylaktische Gabe von Concizumab zur signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate.
- Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse standen Arthralgien und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Im frühen Verlauf der Studie traten thrombembolische Komplikationen auf, die zu einer Dosisanpassung führten.

Concizumab beruht auf einem neuen Wirkprinzip. Es ist ein hochwirksames Arzneimittel zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und Nachweis von Hemmkörpern. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber Emicizumab ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Aktuell wurde vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA eine Erweiterung der Zulassung von Concizumab auf die Prophylaxe von Patienten ohne Hemmkörper empfohlen.

2. Einleitung

Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Es werden die Schweregrade leicht, mittelschwer (moderat) und schwer unterschieden. Nach der klassischen Einteilung werden die Schweregrade durch das Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels definiert [1]. Für das Jahr 2022 wurden

5.409 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register (DHR) gemeldet [2]. Die absolute Zahl von Patienten mit schwerer Erkrankung lag bei 2.903.

Im Deutschen Hämophilie-Register werden auch Hemmkörper-positive Patienten erfasst. Der Anteil lag bei 2-3% der gemeldeten Patienten [2].

3. Stand des Wissens

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate zur Verfügung. In beiden Gruppen gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [5]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%.

Einige Inhibitoren bilden sich spontan zurück, andere können zum Krankheitsbild der Hemmkörper-Hämophilie führen und erfordern aufwändige Maßnahmen zur Induktion einer Immuntoleranz [6]. In der Regel entwickeln sich die Antikörper in den ersten 50 Expositionstagen mit Faktor VIII in einem Alter von 12 Monaten. In einer aktuellen, randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [7], allerdings haben jedes Faktor VIII-Konzentrat und jeder Patient ein individuelles Risiko.

Neuer Standard in der Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern ist der bispezifische Antikörper Emicizumab. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII [8, 9]. Emicizumab wurde im Februar 2018 von der EMA zugelassen, und kurz danach in Deutschland auf den Markt gebracht. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.

Concizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) bindet. TFPI besteht aus 3 tandemartig angeordneten Kunitz-Domänen. Kunitz-Domänen sind Protease-hemmende Proteindomäne. Durch die Hemmung von TFPI durch Concizumab wird die Konzentration von Thrombin sowie anderer gerinnungsfördernder Faktoren erhöht und damit das Auftreten von klinisch relevanten Blutungen bei Patienten mit Hämophilie verhindert.

Concizumab wird mittels eines Fertipens subkutan einmal täglich appliziert. Das empfohlene Dosierungsschema ist

Tag 1: Aufsättigungsdosis von 1 mg/kg einmal

Tag 2 und bis zur individuellen Erhaltungsdosis (siehe unten): einmal tägliche Dosis von 0,20 mg/kg

4 Wochen nach Behandlungsbeginn: Messung der Concizumab-Plasmakonzentration

4 – 8 Wochen nach Behandlungsbeginn: Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis, ggf. Anpassung bei Änderung des Körpergewichts.

Die relevanten Studiendaten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Concizumab bei Patienten mit schwerer Hämophilie und Hemmkörpern

Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate (ABR) (behandelte Blutungen)	Mortalität
EXPLORER7 (B7841005), Dossier	schwere Hämophilie A mit Inhibitoren	26	Bedarfsbehandlung	Concizumab	18,13 vs 1,62 ² 0,09 ³ p < 0,0001	1 vs 0
Matshushita et al., 2023 [10]	schwere Hämophilie A / B mit Inhibitoren	81	-	Concizumab	3,2 ²	

¹N – Anzahl Patienten, ²Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ³Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁴n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Concizumab im Dezember 2024 von der FDA und für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Concizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung des G-BA entspricht nicht mehr dem aktuellen Standard. Bei Patienten mit Hemmkörpern wird jetzt Emicizumab empfohlen.

4.2. Studien

Grundlage des Dossiers ist EXPLORER7, eine komplexe, offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie bestand aus vier Armen:

- Arm 1: Kontrolle (Randomisierung vs Arm 2: 1:2) n= 9
- Arm 2: Concizumab (Randomisierung vs Arm 1: 2:1) n=17
- Arm 3: Routineprophylaxe mit Concizumab n=21
- Arm 4: Routineprophylaxe mit Concizumab n=60

Aufgenommen wurden Patienten ab 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A oder Hämophilie B jeglichen Schweregrades mit einem dokumentierten Inhibitor-Titer ($\geq 0,6$ BE) und einem Körpergewicht von über 25 kg. Als Nachweis einer Hämophilie mit Inhibitoren galt das Vorliegen eines historischen Inhibitor-Tests.

Die Behandlung mit Concizumab wurde in der Studie Explorer7 und Explorer8 aufgrund von 5 nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen bei 3 Patienten im Zeitraum von März bis August 2020 pausiert. In der Studie Explorer7 war ein Patient betroffen, während in der Studie Explorer8 zwei Patienten betroffen waren. Daraufhin wurden Maßnahmen zur Risikoreduzierung etabliert inkl. der o. g. einmaligen Konzentrationsbestimmung von Concizumab im Plasma.

Die primäre Datenanalyse erfolgte am 27. Dezember 2021.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten. Die Mortalität wurde im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ausgewertet.

4. 3. 2. Morbidität

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) unter Concizumab war in der Analyse des primären Endpunkts (Hämophilie A und B gemeinsam) der ABR in der Beobachtungsphase überlegen.

4. 3. 3. Patient – Reported Outcome / Lebensqualität

Die Daten zum Patient-Reported Outcome wurden getrennt publiziert [11]. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen Patienten, die in Woche 24 eine Concizumab-Prophylaxe erhielten, und Patienten ohne Prophylaxe betrug im Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults „Gesamtpunktzahl“ -22,6 Punkte (95 % KI, -42,5; -2,7), was tendenziell für die Concizumab-Prophylaxe spricht. Für den „Gesamtwert“ des Fragebogens zur Erfahrung mit der Behandlung von Hämophilie betrug der geschätzte Behandlungsunterschied -19,9 Punkte (95 % KI, -34,3, -5,6) zugunsten von Concizumab gegenüber keiner Prophylaxe. Die Mehrheit der Patienten, die Concizumab erhielten, bevorzugte Concizumab gegenüber ihrer vorherigen Behandlung, wobei die Hauptgründe „weniger Blutungen“, „weniger Zeitaufwand“ und „weniger schmerzhaftere Injektionen“ waren.

Die Aussagekraft ist durch relativ niedrige Rücklaufquoten eingeschränkt.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Eine übersichtliche Zusammenstellung der unerwünschten Ereignisse findet sich in der Publikation der Gesamtstudie, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [10]

Table 3. Overview of Adverse Events.*

Event	No Prophylaxis		Concizumab Prophylaxis			
	Group 1 (N=19, with 12 PYE)		Group 2 (N=33, with 32 PYE)		Groups 1 through 4 (N=127, with 112 PYE)	
	no. of patients (%)	no. of events (no. per PYE)	no. of patients (%)	no. of events (no. per PYE)	no. of patients (%)	no. of events (no. per PYE)
Any event	8 (42)	25 (2.1)	20 (61)	60 (1.9)	80 (63)	356 (3.2)
Serious event	3 (16)	5 (0.4)	6 (18)	9 (0.3)	14 (11)	18 (0.2)
Fatal event	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	4 (0.1)	2 (2)	4 (0.0)
Drug discontinued	0	—	2 (6)	2 (0.1)	4 (3)	4 (0.0)
Thromboembolic event†						
During the “on-treatment” period	0	—	1 (3)	1 (0.0)	1 (1)	1 (0.0)
During the “on-treatment, without data on initial regimen” period‡	0	—	0	—	0	—
Adverse event with additional data collection						
Hypersensitivity-type reaction	0	—	1 (3)	1 (0.0)	2 (2)	2 (0.0)
Injection-site reaction	0	—	6 (18)	9 (0.3)	26 (20)	48 (0.4)
Adverse events in >5% of patients receiving concizumab						
Arthralgia	0	—	2 (6)	2 (0.1)	13 (10)	23 (0.2)
Injection-site erythema	0	—	1 (3)	1 (0.0)	9 (7)	13 (0.1)
Upper respiratory tract infection	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	8 (6)	8 (0.1)
Increased levels of prothrombin fragments 1 and 2	0	—	1 (3)	1 (0.0)	7 (6)	12 (0.1)
Covid-19	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)
Pyrexia	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)

* Data are from the safety analysis set and were collected during the “on treatment” period (i.e., the period during which patients were exposed to on-demand treatment with bypassing agents or concizumab treatment). The data included for “no prophylaxis” were collected from the patients in group 1 from the time of randomization to the start of concizumab treatment in the extension part. The data included for “concizumab prophylaxis” were collected from the patients in groups 2, 3, and 4, as well as from the patients in group 1 who received concizumab prophylaxis in the extension part. The concizumab exposure period was defined as the interval of time from the start of concizumab prophylaxis to 7 weeks into the treatment pause and then from the restart of concizumab treatment to the cutoff date for the primary analysis. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, and PYE patient-years of exposure.

† Thromboembolic events were classified as adverse events of special interest.

‡ “On treatment, without data on initial regimen” was defined as the period during which patients were exposed to on-demand treatment with bypassing agents or concizumab treatment, with the exclusion of the data on the initial concizumab regimen.

Die am häufigsten berichteten, unerwünschten Ereignisse unter Concizumab waren Arthralgie (10 %), Erytheme an der Injektionsstelle (7 %) und Infektionen der oberen Atemwege (6 %). 18 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 14 Patienten (11 %) auf, die Concizumab in den Gruppen 1 bis 4 erhielten. Insgesamt traten bei 3 Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Blutungen auf, und bei 4 Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Infektionen auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht fokussiert auf methodische Aspekte.

Der Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen und mit Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Concizumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Entwicklung von Concizumab beruht auf einem neuen, pathophysiologischen Konzept, das auch bereits bei der frühen Nutzenbewertung von Marstacimab diskutiert wurde. Es basiert auf der Hemmung des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI). Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:

Studienkonzept

Das Studienkonzept ist komplex und besteht aus insgesamt 4 Armen. Die Zahl randomisierter Patienten ist klein, dadurch sind die Konfidenzintervalle sehr breit. Darüber hinaus wurde die Dosierung im Studienverlauf je nach Plasmakonzentration von Concizumab angepasst, nachdem mehrere thrombembolische Ereignisse eingetreten waren. Nach Etablierung der Maßnahmen zur Risikoreduzierung traten in den Studien keine weiteren Thrombosen auf.

Wirksamkeit und Sicherheit

Die annualisierte Blutungsrate bei den Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern lag unter Concizumab signifikant niedriger als in der Beobachtungsgruppe. Die Verträglichkeit ist insgesamt gut, im Vordergrund standen Arthralgien und lokale Reaktionen. Kritisch ist die Dosierung zur Vermeidung von thrombembolischen Komplikationen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kritisch für die Bewertung in der Versorgung im Jahr 2025 ist ein direkter Vergleich mit Emicizumab.

Concizumab ist ein hochwirksames Arzneimittel zur Vermeidung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und Nachweis von Hemmkörpern. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber Emicizumab ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

7. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. [Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie \(bundesaerztekammer.de\)](https://www.bundesaerztekammer.de)
2. [Jahresbericht 2022/23](#)
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317)

6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
8. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1511769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511769)
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 377:809-818, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703068](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068)
10. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A et al.: Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med 389:783-794, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216455)
11. Tran H, von Mackensen S, Abraham A et al.: Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Res Pract Thromb Haemost 18:102476, 2024. DOI: [10.1016/j.rpth.2024.102476](https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102476)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Eichler (Universität und Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Homburg), PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Wolfgang Miesbach (Universitätsklinikum Frankfurt, Schwerpunkt Hämostaseologie, Hämphiliezentrum, Frankfurt), Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.