



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

23. Januar 2026

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 B, ≥ 12 Jahre, ohne Nachweis von Hemmkörpern)

**veröffentlicht am 2. Januar 2026
Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1238
IQWiG Bericht Nr. 2165**

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

Hinweis

Die beiden Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Concizumab (Alhemo®) in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie A und B beruhen auf derselben, vierarmigen Studie EXPLORER8. Der pU hat kein aussagekräftiges Dossier vorgelegt. Die fachlichen Inhalte unserer beiden Stellungnahmen basieren vor allem auf den Publikationen der Zulassungsstudie.

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Concizumab (Alhemo®) ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses Arzneimittels für die angeborene Hämophilie B. Concizumab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) ab einem Alter von 12 Jahren mit einer schweren Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel; FIX $\leq 2\%$) ohne FIX-Hemmkörper. 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	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparaten	nicht quantifizierbar	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie B ist der Einsatz von rekombinanten, Halbwertszeit-verlängerten Faktor-IX-Präparaten. Eine neue Option ist der Einsatz von Marstacimab. Aus humanem Plasma gewonnene Präparate werden in der Prophylaxe nicht mehr empfohlen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Concizumab in der Blutungsprophylaxe ist die Studie EXPLORER8. Die Studie ist vierarmig. In den randomisierten Teil der Studie zur Blutungsprophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie B wurden 36 Patienten mit einer 2:1 Randomisierung aufgenommen. In der Kontrollgruppe wurde keine Blutungsprophylaxe durchgeführt.
- Die tägliche, prophylaktische Gabe von Concizumab führte zur signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate. Parameter der Lebensqualität wurden positiv beeinflusst.
- Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse standen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Im frühen Verlauf der Studie traten thrombembolische Komplikationen auf; zur Risikominimierung erfolgte die Implementierung einer einmaligen Messung der Concizumab-Plasmakonzentration wenige Wochen nach Therapiebeginn mit ggf. konsekutiver Dosisanpassung.
- Der Bericht des IQWiG wurde ohne medizinische Expertise erstellt.
- Concizumab beruht auf einem neuen Wirkprinzip. Es ist ein hochwirksames Arzneimittel zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber dem bisherigen Standard ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

2. Einleitung

Hämophilie B 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 2023 wurden 455 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register (DHR) gemeldet [2].

3. Stand des Wissens

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

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B stehen in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FVIII-Präparate zur Verfügung. 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. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.

Ein weiterer Schritt war die Zulassung von Marstacimab. Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, gerichtet gegen die Kunitz 2 (K2)-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) [5]. Marstacimab wird einmal wöchentlich subkutan appliziert.

Concizumab ist ebenfalls 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 Fertigpens subkutan einmal täglich appliziert. Die relevanten Studiendaten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Concizumab bei Patienten mit schwerer Hämophilie B

Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate (ABR) ²
EXPLORER8 [6], Dossier	schwere Hämophilie B	36 (1:2)	keine Prophylaxe	Concizumab	14,8 vs 3,1 ³ 0,21 ⁴ p < 0,0001

¹N – Anzahl Patienten, ²ABR – Annualisierte Blutungsrate; ³Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴Hazard Ratio für Neue Therapie;

Auf der Basis dieser Daten wurde Concizumab im September 2025 für die EU in dieser Indikation zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Concizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Auflistung des G-BA ist umfassend, entspricht allerdings nicht mehr der Versorgung. In Leitlinien empfohlen und in der Versorgung eingesetzt werden die rekombinanten, Halbwertszeit-verlängerten FIX-Präparate. Aktuell steht auch Marstacimab zur Verfügung.

Aus Plasma gewonnene, nicht Halbwertszeit-verlängerte FIX-Präparate werden nicht mehr zur Blutungsprophylaxe empfohlen.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist EXPLORER8, eine komplexe, offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Der randomisierte Teil der Studie für Patienten mit Hämophilie B bestand aus zwei Armen:

- Arm 1: Kontrolle – keine Prophylaxe n= 12
- Arm 2: Concizumab n= 24

Aufgenommen in die Studie wurden Patienten ab 12 Jahren mit angeborener, schwerer Hämophilie A oder Hämophilie B.

Daten aus dem Datenschnitt vom 12. Juli 2022 wurden publiziert [6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

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

4. 3. 2. Morbidität

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) wurde durch die Prophylaxe mit Concizumab signifikant gesenkt (Ratio 0,21; $p < 0,0001$).

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

Die Daten zum Patient-Reported Outcome wurden getrennt publiziert [7] und in der Publikation gemeinsam für Patienten mit Hämophilie A und B ausgewertet. Hier wurde verschiedene Instrumente eingesetzt. Im 36-Item Short-form Health Survey (Version 2) betrug die geschätzte Behandlungsdifferenz für die Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 unter Concizumab 9,5 Punkte bzw. 0,3 Punkte in der Kontrollgruppe. Im Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults lag der geschätzte Behandlungsunterschied in Woche 24 unter Concizumab bei -18,0 Punkte im Gesamtfragebogen zur Lebensqualität und bei -16,8 Punkten für die körperliche Gesundheit.

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, hier für alle Patienten mit Hämophilie B, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

	Number of patients	Number of events	Number of events per patient-years of exposure	Number of events per 100 patient-years of exposure
Number of patients in safety analysis set	64 (100%)	..	..	..
Patient-years of exposure	47·0	..	..	..
Total adverse events	42 (66%)	173	3·684	368·4
Serious adverse events	7 (11%)	10	0·213	21·3
Fatal adverse events*	0	..	..	..
Adverse events leading to drug discontinuation†	2 (3%)	2	0·043	4·3
Thromboembolic events‡	0	..	..	..
Thromboembolic events after the trial restart with the new dosing regimen until confirmatory analysis cut-off	0	..	..	..
Hypersensitivity type reactions	0	..	..	..
Injection-site reactions	12 (19%)	27	0·575	57·5
Medication errors	3 (5%)	3	0·064	6·4

Data are n (%), n, or measure. Data were collected while on concizumab treatment, including the 7 weeks of follow-up into the trial pause. Drug withdrawal means that treatment was permanently discontinued, but not necessarily that the patient withdrew from the trial. The safety analysis set comprises all patients exposed to concizumab prophylaxis (groups 1–4); group 1 data include patients who had switched to concizumab prophylaxis after 24 weeks with no prophylaxis (on-demand treatment).

* The fatal adverse event was an intra-abdominal haemorrhage in a patient with long-standing history of hypertension.

† These adverse events were deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and superficial vein thrombosis in one patient; acute myocardial infarction in one patient; craniocerebral injury due to a fall from stairs in one patient; cardiac failure in one patient; intra-abdominal haemorrhage in one patient; and injection-site pain in one patient.

‡ Two patients had serious non-fatal thromboembolic events before the trial pause (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and superficial vein thrombosis in one patient and acute myocardial infarction in one patient).

Die am häufigsten beobachteten, systemischen, unerwünschten Ereignisse waren SARS-CoV-2-Infektionen, ein Anstieg der Fibrin-D-Dimere und Infektionen der oberen Atemwege. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mittelschwer und wurden von den Prüfarzten als wahrscheinlich nicht mit Concizumab in Zusammenhang stehend bewertet.

Nach Wiederaufnahme der Studie mit einmaliger Messung der Concizumab-Plasmakonzentration und ggf. konsekutiver Dosisanpassung wurden bis zum Cutoff-Zeitpunkt der bestätigenden Analyse keine thromboembolischen Ereignisse gemeldet. Vor der Unterbrechung der Studie traten bei zwei Patienten in der Gesamtstudie nicht tödliche thromboembolische Ereignisse auf.

In der Gesamtstudie traten bei 23 (15 %) von 151 Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle waren leicht, mit Ausnahme eines Ereignisses mit Schmerzen an der Injektionsstelle (mittelschwer), das zum Absetzen von Concizumab führte.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht beschränkt sich auf formale Aspekte. Er wurde ohne Beteiligung von externen Sachverständigen und von Patienten 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 Concizumab diskutiert wurde. Es basiert auf der Hemmung des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI), um eine Normalisierung der Thrombinbildung zu erreichen. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:

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. Die Kontrollgruppe erhielt keine Prophylaxe. Ein derartiges Vorgehen ist aktuell in Deutschland schwer vorstellbar und entspricht nicht den Empfehlungen der Leitlinien.

Darüber hinaus wurde die Dosierung im Studienverlauf je nach Plasmakonzentration von Concizumab angepasst, nachdem mehrere thrombembolische Ereignisse eingetreten waren. Nach Etablierung der Maßnahmen zur Risikoreduktion traten in den Studien keine weiteren Thrombosen auf.

Wirksamkeit und Sicherheit

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kritisch für die Bewertung in der Versorgung im Jahr 2026 ist ein direkter Vergleich mit rekombinanten, Halbwertszeit-verlängerten Faktor-IX-Präparaten oder mit Marstacimab.

Concizumab ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel zur Vermeidung von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie B. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber einem aktiven Komparator ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

7. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. [Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie \(bundesaeztekammer.de\)](https://www.bundesaeztekammer.de/Querschnitts-Leitlinien_Haemotherapie)
2. [Bericht des Deutschen Hämophileregisters \(DHR\) 2023/2024](#)
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](#)
5. Matino D, Acharya S, Taylor CT et al.: Efficacy and Safety of Marstacimab Prophylaxis in Hemophilia A/B With Inhibitors: Results from the Phase 3 BASIS Trial. Blood Dec 6, 2025. DOI: [10.1182/blood.2025031065](#)
6. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S et al.: Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. Lancet Haematol 11:e891-904, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00307-7](#)
7. Angchaisuksiri P, von Mackensen S, Apte S et al.: Concizumab prophylaxis in people with hemophilia A or B without inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer8 study. Res Pract Throm Haemost 9:102705, 2025. DOI: [10.1016/j.rpth.2025.102705](#)

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, Hämophiliezentrum, Frankfurt), Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg (Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.