

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Concizumab
**Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ≥ 12
Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren**

Berlin, den 23. Januar 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Concizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2164,
Hämophilie A

Auftrag: A25-123, Version 1.0, Stand: 29.12.2025

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1262/>

G-BA Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1237

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1262/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	6
Endpunkte.....	7
Wirksamkeit	7
Sicherheit.....	8
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Hämophilie A ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der aufgrund eines Faktor-VIII-Mangels die plasmatische Gerinnung gestört ist. Je nach Restgerinnungsaktivität wird die Hämophilie in verschiedene Schweregrade unterteilt. Bei schwerer Hämophilie (Restaktivität < 1 % des Normalwertes) kommt es zu spontanen Einblutungen in das Muskelgewebe und die Gelenke, zu Weichteilblutungen und intrakraniellen Blutungen. Wiederholte Gelenkeinblutungen führen zu chronischen Entzündungsprozessen und irreversiblen Gelenkschäden. Bei schwerer Hämophilie wird eine lebenslange prophylaktische Behandlung empfohlen, um schwere Blutungen und Folgekomplikationen zu vermeiden.

Arzneimittel

Concizumab ist seit August 2025 zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor(F)-VIII-Inhibitoren oder mittelschwerer/ schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren. Zuvor bestand bereits eine Zulassung für die Routineprophylaxe bei Vorliegen von Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren.

Concizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der sich gegen den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) richtet. TFPI ist einer von mehreren negativen Regulatoren der Blutgerinnung: TFPI bindet an das aktive Zentrum von FVIIa und hemmt damit indirekt die Aktivierung von FX zu FXa. Durch die Blockierung der TFPI-Wirkung soll Concizumab den extrinsischen Weg der Blutgerinnung verstärken und hierdurch den FVIII-Mangel bei Hämophilie A ausgleichen.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Concizumab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Concizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}
Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren ^c	Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten oder Emicizumab

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate ZVT. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.
c. Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

Bei schwerer Hämophilie A wird von Leitlinien (1) eine prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten oder Emicizumab empfohlen, um die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie oder deren Fortschreiten zu vermeiden. Es stehen humane Plasma-FVIII-Präparate sowie rekombinante Produkte zur Verfügung. Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-Präparate) ermöglichen längere Applikationsintervalle und/oder höhere Faktortalspiegel. Es gibt aktuell fünf zugelassene FVIII-EHL-Präparate, bei denen durch verschiedene Technologien eine Verlängerung der Halbwertszeit auf das 1,2–1,9-Fache erzielt wurde. Ziel der prophylaktischen Faktorsubstitution ist ein Talspiegel oberhalb von 3–5 % (1). Die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten ist bereits seit mehr als zwanzig Jahren etabliert (2) und wird trotz aller Limitationen der Datenlage (3) in Deutschland allgemein angewandt.

Der Antikörper Emicizumab ist zugelassen bei Patienten mit FVIII-Inhibitoren sowie bei Patienten ohne FVIII-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %) sowie – seit 2023 – auch bei mittelschwerer Erkrankung (FVIII 1–5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp (4). Der G-BA beschloss bei der frühen Nutzenbewertung von Emicizumab, dass bei Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren kein Zusatznutzen belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte bei diesem Verfahren keine direkt vergleichende Studie für die Routineprophylaxe mit Emicizumab gegenüber einer Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutungsrate (5). Die aktuellen Querschnitts-Leitlinien sprechen keine Präferenz für Emicizumab oder Faktorpräparate aus (1).

Der seit November 2024 zugelassene Antikörper Marstacimab wird nicht als ZVT aufgeführt. In diesem Verfahren legte der pU lediglich die offene, einarmige Phase-III-Studie BASIS mit einem intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich zwischen einer Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten und Marstacimab vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich

wurde im Unterschied zur frühen Nutzenbewertung von Emicizumab nicht durchgeführt (6).

Zusammenfassend entspricht die vom G-BA festgelegte ZVT aus Sicht der AkdÄ dem Versorgungsstandard der schweren Hämophilie A in Deutschland.

Eingeschlossene Studien

Der pU und das IQWiG stimmen überein, dass keine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die Concizumab gegenüber der ZVT vergleicht. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9–I.11; Dossier pU, Modul 4A, S. 98–123]

Zulassungsbegründend war die offene, multizentrische, teilrandomisierte Studie **explorer8**, die Concizumab mit einer Bedarfsbehandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktorpräparaten verglich. Primärer Endpunkt der Studie war die Anzahl behandelter spontaner und traumatischer Blutungen. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgt durch den pU eine ergänzende Darstellung der beiden randomisierten Studienarme von explorer8.

Eingeschlossen wurden männliche Patienten mit einer schweren Hämophilie A oder einer mittelschweren/schweren Hämophilie B, die entweder zuvor an der nicht interventionellen Phase-II-Studie explorer5 teilgenommen hatten oder die mindestens einmal in den letzten 24 Wochen vor dem Screening mit einem Faktorpräparat behandelt worden waren. Sofern nach Einschätzung des Prüfarztes ein hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestand, war eine Teilnahme ausgeschlossen (weitere Ein- und Ausschlusskriterien siehe Modul 4 A, S.107 ff.). Insgesamt wurden 63 Patienten 2:1 zu Concizumab oder einer Bedarfsbehandlung randomisiert, davon 27 Patienten mit Hämophilie A (Concizumab n = 18, Bedarfsbehandlung n = 9).

Concizumab war im explorer-Studienprogramm zunächst in fester, gewichtsabhängiger Dosierung (0,25 mg/kg KG) untersucht worden. Unter dieser Dosierung traten thromboembolische Ereignisse auf, die zum Stopp des Studienprogramms führten. Bei der Wiederaufnahme des Studienprogramms wurde auf ein variables, von der Concizumab-Plasmakonzentration zu Woche 4 abhängiges Dosisregime gewechselt (0,25 mg/kg KG, 0,20 mg/kg KG oder 0,15 mg/kg KG, siehe Modul 4 A, S.164). Dieses Dosisregime entspricht der letztlich zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation. Alle im Modul 4 dargestellten Patienten wurden entsprechend dem variablen, zulassungskonformen Dosisregime behandelt.

Ursprünglich war für die Studie explorer8 eine Hauptphase von 24 Wochen geplant. Aufgrund des veränderten Dosisregimes mit einer 5–8 Wochen andauernden Dosisanpassung wurde die Hauptphase im Concizumab-Arm auf 32 Wochen verlängert. Laut pU war aus ethischen Gründen eine Verlängerung der Hauptphase im Kontrollarm nicht möglich.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

In der Studie explorer8 wurde die Kontrollgruppe nicht leitlinienkonform behandelt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Concizumab im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen ist deshalb nicht beurteilbar. Nach Angabe des pU war eine Verlängerung der Hauptphase im Kontrollarm aus ethischen Gründen nicht möglich. Aus Sicht der AkdÄ ist unklar,

wie sich ethisch der Verzicht auf eine Prophylaxe über eine Dauer von 24 Wochen begründen lässt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9–I.11; Dossier pU, Modul 4A, S. 39–41]

Die Studiendauer von explorer8 ist ausreichend, um die Blutungsrate unter Concizumab im Vergleich zu einer fehlenden Prophylaxe zu untersuchen. Eine Beurteilung der Langzeitsicherheit ist auf Basis der Studie explorer8 nicht möglich. Von der aktuell noch laufenden Extensionsstudie sind Daten mit einer längeren Beobachtungsdauer zu erwarten, allerdings aufgrund des einarmigen Designs mit stark eingeschränkter Aussagesicherheit.

Aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation (Concizumab-Arm n = 18) lässt sich auch die kurz- bis mittelfristige Sicherheit von Concizumab nicht valide beurteilen. Selbst eine Zunahme häufiger unerwünschter Ereignisse unter Concizumab wäre bei einer solch geringen Fallzahl nicht nachweisbar. Zudem ist die eingeschlossene Patientengruppe aus Sicht der AkdÄ nicht ausreichend repräsentativ für die Zielgruppe in Deutschland: Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien umfasste die Studienpopulation von explorer8 nur junge (mittleres Alter 31 bzw. 35 Jahre) Männer ohne relevante Begleiterkrankung.

Der systematische Ausschluss von Frauen erscheint nicht gerechtfertigt, vor allem aber ist durch den Ausschluss von Patienten mit Begleiterkrankungen die Übertragbarkeit der Studiendaten bezüglich des Thromboserisikos unsicher. Außerdem ist bei einem relevanten Anteil der Studienteilnehmer unklar, ob die Vor- und Begleittherapie dem Versorgungsstandard in Deutschland entspricht.

Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie explorer8 nicht geeignet zur Nutzenbewertung ist. Dies entspricht auch der Sicht des pU.

Endpunkte

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt der Studie explorer8 war die Anzahl behandelter Blutungsepisoden. Die annualisierte Blutungsrate unter Bedarfsbehandlung betrug 2,7 und unter Concizumab 19,3. Der Behandlungsunterschied war signifikant. Aufgrund der inadäquaten Vergleichstherapie kann – auch aus Sicht des pU – aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen abgeleitet werden [Dossier pU, Modul 4A, S. 140–211].

Sekundärer Endpunkt der Studie explorer8 war der intraindividuelle Vergleich der Blutungsrate unter Concizumab (in Studienarm 4 von explorer8) mit der Blutungsrate unter einer Routineprophylaxe (während der vorangegangenen Teilnahme an explorer6) bei 29 Patienten mit Hämophilie A. Die durchschnittliche annualisierte Blutungsrate lag bei 3,7 unter der Routineprophylaxe mit Faktorpräparaten und bei 5,1 unter Concizumab. Das vordefinierte Studienziel – Non-Inferiority gegenüber Routineprophylaxe – wurde nicht erreicht (95 % Konfidenzintervall 0,73–2,63) (7). Wie auch in der Stellungnahme zu Marstacimab (8) ausgeführt, weisen Vorher-Nachher-Vergleiche eine geringe Aussagesicherheit auf. Der pU zieht den Vorher-Nachher-Vergleich nicht zur frühen Nutzenbewertung von Concizumab heran.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren unter Concizumab numerisch etwas häufiger als unter der Bedarfstherapie (39 % vs. 33 %). In den randomisierten Studienarmen von explorer8 traten keine schweren UE, insbesondere keine thromboembolischen Ereignisse auf. Unter dem fixen Dosisregime waren im explorer-Studienprogramm zuvor fünf schwerwiegende, nicht fatale thromboembolische Ereignisse bei drei Patienten aufgetreten. Für das angepasste, flexible Dosisregime liegen aktuell nur randomisierte Studiendaten über 24 Wochen zu 18 Patienten mit Hämophilie A vor. Auf dieser Datengrundlage lässt sich nicht beurteilen, wie hoch das thromboembolische Risiko unter dem flexiblen Dosisregime von Concizumab ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der pU teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die Studie explorer8 ungeeignet für die frühe Nutzenbewertung ist. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Concizumab im Vergleich zu leitlinienkonformen Therapieoptionen sind aktuell unklar. Ein geringerer Nutzen von Concizumab – insbesondere eine höhere Blutungsrate und/oder vermehrte thromboembolische Ereignisse – im Vergleich zur Routineprophylaxe lässt sich anhand der vorgelegten Daten nicht ausschließen. Allein aus der Applikationsform kann aus Sicht der AkdÄ kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Zudem stehen mit Marstacimab und Emicizumab bereits Wirkstoffe zur Verfügung, die ebenfalls subkutan appliziert werden und – im Unterschied zu Concizumab – nur einmal wöchentlich angewendet werden müssen. Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Concizumab nicht belegt ist.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Concizumab als Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020; 21.8.2020. Verfügbar unter: https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
2. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. The Lancet 2003; 361(9371):1801–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.
3. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13):2038–44. doi: 10.1182/blood-2015-01-528414.
4. Roche Pharma GmbH. Fachinformation „Hemlibra® 30 mg/ml, 150mg/ml Injektionslösung“; März 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper). Berlin; 5.9.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5976/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_TrG.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Marstacimab (schwere Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren). Berlin; 17.7.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11686/2025-07-17_AM-RL-XII_Marstacimab_D-1152_TrG.pdf.
7. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Astermark J, Benson G, Chan AKC 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* 2024; 11(12):e891-e904. doi: 10.1016/ S2352-3026(24)00307-7.
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Marstacimab (schwere Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 23.5.2025. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Marstacimab/Marstacimab-EB.pdf.