



(21692) ALHEMO, Novo Nordisk Pharma AG

Aufnahme von ALHEMO Hämophilie A mit Inhibitoren in die Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2024

1 Zulassung Swissmedic

ALHEMO wurde von Swissmedic per 22. August 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„Concizumab ist indiziert für die Behandlung jugendlicher und erwachsener Patienten (ab 12 Jahren) mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel), die FVIII-Inhibitoren aufweisen und eine routinemässige Prophylaxe zur Verhinderung oder Verringerung der Häufigkeit von Blutungsepisoden benötigen.“

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen in der Anwendung von Concizumab bei Patienten mit bekannter leichter oder mittelschwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität > 2%).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

(gemäss Fachinformation)

Concizumab ist ein Anti-TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)-Antikörper. TFPI ist ein Faktor-Xa-(FXa)-Inhibitor. Concizumab bindet an TFPI und verhindert so die Hemmung von FXa durch TFPI. Die erhöhte FXa-Aktivität verlängert die Aktivierungsphase der Koagulationskaskade und ermöglicht eine ausreichende Thrombinbildung für eine wirksame Hämostase. Concizumab wirkt unabhängig von FVIII und FIX, und die Wirkung von Concizumab wird durch die Präsenz von FVIII oder FIX inhibierenden Antikörpern nicht beeinflusst.

Concizumab weist keine strukturelle Beziehung oder Sequenzhomologie zu FVIII oder FIX auf und induziert bzw. fördert daher die Entwicklung von direkten Inhibitoren gegen FVIII oder FIX nicht.

Hämophilie A ist eine rezessiv vererbte Erkrankung des X-Chromosoms mit einer Häufigkeit von etwa 1 zu 5.000 Männern. Die Diagnose basiert auf einem Mangel an Faktor VIII; der Schweregrad der Krankheit verläuft parallel zum Faktor-VIII-Spiegel, wobei das Spektrum von Patienten, die ein normales Leben führen, bis hin zu solchen reicht, die häufig im Krankenhaus behandelt werden müssen. Die klinische Ausprägung ist durch Blutungsepisoden gekennzeichnet, die entweder spontan oder als Folge eines Unfalls oder eines chirurgischen Traumas auftreten, vor allem submukös, intraartikulär oder intramuskulärer Natur.

Hämophilie A-bedingte Blutungsepisoden werden mit Faktor VIII-Substitution behandelt. Bei der Be-

handlung der Hämophilie gibt es zwei Haupttherapieformen: die vorbeugende Behandlung (Prophylaxe; PPX) und die episodische Behandlung (bei Bedarf, On Demand, OnD). Die PPX Behandlung wird heute für alle Hämophilie-Subtypen empfohlen.

Die schwerwiegendste Komplikation bei der Behandlung von HA ist die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen FVIII, die den Patienten resistent gegen eine Ersatztherapie machen. Zuvor unbehandelte Patienten (PUPs) mit schwerer HA haben die höchste Inzidenz der Inhibitorentwicklung, die bei 30-40 % bei aus Plasma gewonnenen Produkten (pdFVIII) und rhFVIII berichtet wird.

Die Inzidenz von Inhibitoren bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie A liegt bei 5-10 % und damit niedriger als bei Patienten mit schwerer Hämophilie.

Die Patienten können sich einer Immuntoleranzinduktion (ITI) unterziehen, um zu versuchen, den FVIII/FIX Inhibitor zu beseitigen. Die ITI umfasst häufige Verabreichungen von FVIII/FIX im Laufe der Zeit, um die Inhibitoren zu beseitigen und es den Patienten zu ermöglichen, ihre prophylaktische Faktorsersatztherapie fortzusetzen. Alternativ werden Bypassing-Mittel angewendet zur Behandlung und Prävention von Blutungskomplikationen bei Patienten mit HAWl und HBwl. Diese Mittel beruhen auf unterschiedlichen Wirkmechanismen mit dem Ziel eine Hämostase zu erreichen und so die Notwendigkeit einer FVIII- oder FIX-Substitutionstherapie zu umgehen.

In der Schweiz zugelassene und vergütete Präparate für die Behandlung der HAWl sind die Bypassing agents NOVOSEVEN (rekombinante Faktor VIIa (rFVIIa)) und FEIBA NF (activated prothrombin complex concentrate (aPCC)).

Zur prophylaktischen Behandlung der HAWl zugelassen und vergütet sind HEMLIBRA und FEIBA NF.

Studie 1 – Matsushita, T. (2023). Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. (Explorer7) N Engl J Med 2023; 389:783-794

Design:

Die Studie Explorer7 war eine multinationale, multizentrische, offene Phase-3-Studie mit total 133 Patienten, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Alhemo (Concizumab Injektion) zur Routineprophylaxe bei Hämophilie A Patienten mit Inhibitoren (HAWl) und Hämophilie B Patienten mit Inhibitoren (HBwl).

Unter den 133 in den Studien eingeschriebenen Patienten waren 80 Patienten mit HAWl und 53 Patienten mit HBwl.

Intervention:

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:2 randomisiert und erhielten entweder für mindestens 24 Wochen keine Prophylaxe (Arm 1, n = 19, On-Demand) oder für mindestens 32 Wochen einer Concizumab-Prophylaxe (Arm 2, n = 33).

Zwei weitere Arme (Arm 3 und 4) nahmen nicht-randomisierte Patienten auf, die für mindestens 24 Wochen mit Alhemo behandelt wurden und die zur allgemeinen Sicherheitsbewertung dieses monoklonalen Anti TFPI Antikörpers beitrugen.

Die Mehrheit der Hämophiliepatienten wurden in die Arme 1 und 2 randomisiert und hatten einen dokumentierten Inhibitor von > 0,6 Bethesda-Einheiten (BU)/mL beim Studienbeginn oder beim Screening. Zwei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, wiesen keine dokumentierten Inhibitoren auf. Die Patienten wurden nach der vorherigen 24-Wochen-Blutungsrate stratifiziert (< 9 oder ≥ 9 Gesamtblutungen) gemäß den medizinischen Aufzeichnungen und nach dem Hämophilie-Typ (HAWl, HBwl). Die genaue Anzahl der Blutungen pro Patient in den vorangegangenen 24 Wochen war nicht bekannt.

Die Studie war offen für Hämophilie-Patienten aller Schweregrade, doch die überwiegende Mehrheit der Patienten hatten entweder eine schwere oder mäßig schwere Krankheit (≤ 2% FVIII- oder FIX-Aktivität).

Demografische Daten und Grundcharakteristika der Erkrankung waren im Allgemeinen zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen.

Einschlusskriterien:

Die Patienten wurden in der Studie eingeschlossen, wenn sie Folgendes aufwiesen:

- Alter von 12 Jahren und älter
- mindestens 25 kg wiegen
- Angeborene Hämophilie A oder B jeglichen Schweregrades mit dokumentierter Vorgeschichte eines Inhibitors ($\geq 0,6$ BU)
- hatten in den letzten 24 Wochen vor dem Screening eine Behandlung mit Bypass-Medikamenten erhalten oder benötigten eine solche

Ausschlusskriterien:

Die Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie Folgendes aufwiesen:

- Thrombozyten $\leq 100 \times 10^9/L$,
- Fibrinogen unter dem unteren normalen Laborwert,
- Leberfunktionsstörungen (AST und/oder ALT > 3 fache obere Grenze der Norm [ULN] in Kombination mit Gesamtbilirubin Bilirubin $> 1,5$ fache ULN),
- Nierenfunktionsstörungen (geschätzte Serum-Kreatinin-Clearance-Rate ≤ 30 ml/min/1,73 m²),
- Anamnese oder hohes Risiko einer thromboembolischen Erkrankung
- systemische entzündliche Erkrankung, die eine systemische Behandlung oder Behandlung mit Efficizumab innerhalb von 180 Tagen vor dem Screening bedurfte

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt war der Vergleich der annualisierten Blutungsrate (ABR) zwischen den beiden Behandlungsgruppen (On-Demand vs. Prophylaxe).

Tabelle 1: Mittlere annualisierte Blutungsrate (ABR) bei ALHEMO-Prophylaxe im Vergleich zur On-Demand-Behandlung bei Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren und Hämophilie B mit Inhibitoren im Alter von ≥ 12 Jahren

	On-Demand Arm 1	Prophylaxe Arm 2
N (Patienten) in FAS	19	33
behandelte spontane und traumatische Blutungsepisoden		
Geschätzte ABR	11.8	1.7
95% KI	[7.03; 19.86]	[1.01; 2.87]

Tabelle 1

Das geschätzte mittlere annualisierte Ratenverhältnis (ABR Ratio) für behandelte spontane und traumatischen Blutungsepisoden zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 betrug 0,14 (95% Konfidenzintervall [CI], 0,07 bis 0,29). Die Resultate weisen auf eine Überlegenheit von der Concizumab Prophylaxe gegenüber keiner Prophylaxe hin.

Ähnliche Trends wurden beobachtet, wenn die Hämophilie Subtypen getrennt analysiert wurden, obwohl die Studie nicht gepowert war, um eine Überlegenheit nach Hämophilie-Subtyp zu zeigen.

Table S4. Efficacy outcomes presented by hemophilia subtype in the explorer7 study at the primary analysis cut-off.

	HAWI		ABR ratio (95% CI)	HBWI		ABR ratio (95% CI)
	Estimated mean ABR (95% CI)	Estimated mean ABR (95% CI)		Estimated mean ABR (95% CI)	Estimated mean ABR (95% CI)	
	Arm 1 No prophylaxis n=9	Arm 2 Concizumab prophylaxis n=18		Arm 1 No prophylaxis n=10	Arm 2 Concizumab prophylaxis n=15	
Treated spontaneous and traumatic bleeding episodes	18.3 (10.2–32.9)	1.6 (0.89–2.83)	0.09 (0.04–0.18)	7.2 (2.6–20.1)	2.2 (0.8–6.5)	0.31 (0.07–1.36)
Treated spontaneous bleeding episodes	13.7 (7.4–25.2)	0.8 (0.4–1.6)	0.06 (0.03–0.13)	5.8 (2.1–16.5)	2.2 (0.8–6.6)	0.39 (0.09–1.74)
Treated joint bleeding episodes	15.8 (7.3–34.1)	1.5 (0.8–2.9)	0.09 (0.04–0.23)	5.3 (2.0–13.7)	1.6 (0.5–4.8)	0.31 (0.07–1.30)
Treated target joint bleeding episodes	0.0 (0.0–I)	0.0 (0.0–I)	0.04 (0.00–0.56)	0.9 (0.2–4.3)	0.6 (0.1–3.4)	0.70 (0.08–5.79)
All treated and untreated bleeding episodes	20.0 (9.6–41.6)	4.8 (2.8–8.3)	0.24 (0.11–0.56)	8.6 (3.8–19.6)	4.6 (2.1–10.0)	0.53 (0.17–1.64)

Data from the full analysis set are presented. Data included were collected while on-treatment without ancillary therapy excluding data on initial regimen for patients exposed to both regimens. Primary analysis cut-off defined as when all patients on no PPX (arm 1) had completed the 24-week visit (or withdrawn) and all patients on concizumab PPX (arm 2) had completed the 32-week visit (or withdrawn). Ancillary therapy is defined as use of factor-containing products not related to treatment of a bleed, except when used for surgery and medical procedures. The trial was not powered to show superiority of concizumab PPX over no PPX for each hemophilia subtype separately. ABR, annualized bleeding rate; CI, confidence interval; I, infinity (corresponding to a very high number); NA, not applicable.

Immunogenität:

In klinischen Studien entwickelten 47 von 185 behandelten Patienten (25 %), die getestet wurden, Anti-Concizumab-Antikörper. Bei 12 der 185 Patienten (6,5 %) wurden neutralisierende Antikörper gegen Concizumab festgestellt. Bei einem Patienten, der die Therapie endgültig absetzte, erreichte der Spiegel des freien TFPI wieder den Ausgangswert, was darauf hindeutet, dass die Wirksamkeit von Concizumab bei diesem Patienten wahrscheinlich durch die neutralisierenden Antikörper beeinträchtigt wurde.

Zusatzinformationen:

Die Behandlung mit Concizumab in den Phase-3-Studien Explorer7 und Explorer8 wurde pausiert aufgrund nicht tödlicher thromboembolischer Ereignisse bei drei Patienten, die Concizumab erhielten, darunter einem Patienten aus der Explorer7-Studie, der einen Niereninfarkt hatte.

Nach einer Untersuchung aller verfügbaren Daten wurden Massnahmen zur Risikominderung ergriffen und die Studienprotokolle wurden aktualisiert, bevor der klinische Stopp aufgehoben und die Behandlung wiederaufgenommen wurde. Die Behandlung wurde mit aktualisierten Leitlinien für die Behandlung von Durchbruchblutungen und einem neuen Dosierungsschema wieder aufgenommen.

In Ermangelung gemeinsamer Risikofaktoren bei den drei Patienten mit Thromboembolie wurden keine Änderungen an den Ausschlusskriterien vorgenommen. Nach Wiederaufnahme der Studie mit der niedrigeren Concizumab-Dosis traten keine weiteren thromboembolischen Ereignisse auf.

Ein Ausschlusskriterium war eine Behandlung mit Emicizumab im Zeitraum von 180 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Concizumab.

Swissmedic Fachinformation:

Pharmakodynamische Interaktionsstudien in vitro und ex vivo zeigten, dass die Wirkungen von Conci-

zumab bei gleichzeitiger Verabreichung mit rekombinantem FVIIa (rFVIIa), aPCC, rFVIII oder rFIX hauptsächlich additiv waren, wobei ein zusätzlicher synergistischer Effekt bis zu 40 % der gesamten beobachteten Wirkung ausmachte.

Patienten mit hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse wurden im Allgemeinen von klinischen Studien ausgeschlossen und es sollte sorgfältig geprüft werden, ob der potenzielle Nutzen der AL-HEMO-Behandlung das potenzielle Risiko für thromboembolische Komplikationen bei diesen Patienten überwiegt.

Sicherheit / Verträglichkeit

Swissmedic Fachinformation:

Bei 14 Patienten (von total 185), die mit Alhemo behandelt wurden, traten 18 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, darunter eine Überempfindlichkeitsreaktion (0,9 %) und ein thromboembolisches Ereignis (0,9 %), die beide zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Alhemo führten.

Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung, die bei $\geq 10\%$ der mit mindestens einer Dosis Concizumab behandelten Patienten gemeldet wurde, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (22.8%). Zwei Patienten (Hämophilie B mit Inhibitoren), die in den klinischen Studien eine Prophylaxe mit Concizumab erhielten, brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, nämlich Überempfindlichkeitsreaktionen, ab.

Immunogenität

Anti-Concizumab-Antikörper und neutralisierende Anti-Concizumab-Antikörper wurden bei 25 % (=47/185 Patienten) bzw. 6,5 % (=12/185 Patienten) der mit Alhemo behandelten Patienten in klinischen Studien festgestellt. Bei den meisten Patienten, bei denen Anti-Concizumab-Antikörper festgestellt wurden, kam es weder zu einer Veränderung der Concizumab-Plasmakonzentration noch zu einer Zunahme von Blutungsereignissen oder zu zusätzlichen Sicherheitsbedenken. Es gab jedoch zwei Fälle (einer in einer klinischen Studie und einer in einem Compassionate-Use-Programm), in denen über eine Verringerung der Wirksamkeit von Alhemo berichtet wurde. Bei einem Patienten, der die Therapie endgültig absetzte, erreichte der Spiegel des freien TFPI wieder den Ausgangswert, was darauf hindeutet, dass die Wirksamkeit von Concizumab bei diesem Patienten wahrscheinlich durch die neutralisierenden Antikörper beeinträchtigt wurde.

Swissmedic

Das durchgeführte toxikologische Programm (einschliesslich der Sicherheitspharmakologie) ist in Einklang mit ICH S6(R1) und das Sicherheitsprofil von Concizumab ist für die beantragte Indikation akzeptabel.

Studie:

The most frequently reported adverse events that occurred in patients who received concizumab during the period when patients were considered to be exposed to concizumab treatment included arthralgia (in 10%), injection-site erythema (in 7%), and upper respiratory tract infection (in 6%) (Table 3). A total of 5 serious adverse events occurred in 3 patients (16%) who received no prophylaxis in group 1, and 18 serious adverse events occurred in 14 patients (11%) who received concizumab in groups 1 through 4.

A total of 3 patients had serious adverse events related to bleeding (Thromboembolic events), and 4 patients had serious adverse events related to infections. Thromboembolic events were classified as adverse events of special interest.

Two hypersensitivity-type reactions, one of which was severe, were reported in two patients; both recovered and permanently discontinued concizumab in accordance with the protocol.

Antibodies to concizumab were detected at one or more visits in 33 of 127 patients (26%); all these patients had low antibody titers except for 1, who had a medium titer. Despite serum samples from 8 patients also testing positive for in vitro neutralizing antidrug antibodies at one or more visits during the

trial, no effect was observed with respect to bleeding patterns, adverse events, and pharmacokinetic or pharmacodynamic measures

Medizinische Leitlinien

WFH GUIDELINES for the MANAGEMENT of HEMOPHILIA 3rd Edition - Srivastava et. al.
Haemophilia. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

5.4 Bypassing agents

Bypassing agents are used for the treatment and prevention of bleeding complications in patients with hemophilia A or B who develop FVIII or FIX alloantibodies (called inhibitors) that typically neutralize the function of infused CFCs.

RECOMMENDATION 5.4.1:

REMARK: Bypassing agents include recombinant activated factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate.

RECOMMENDATION 5.4.3:

The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events

In addition to bypassing agents, non-factor replacement therapies (e.g., emicizumab) are becoming available that offer new treatment paradigms including for the treatment of inhibitors.

5.7 Non-factor replacement therapies

RECOMMENDATION 5.7.1:

For patients with hemophilia A with an inhibitor, the WFH recommends that emicizumab should be used for regular prophylaxis.

8.3 Hemophilia A and FVIII inhibitors

RECOMMENDATION 8.3.16:

For patients with hemophilia A who develop persistent low-responding inhibitors, the WFH suggests that immune tolerance induction (ITI) be considered

RECOMMENDATION 8.3.17:

For patients with hemophilia A and persistent inhibitors who fail immune tolerance induction (ITI) or never underwent ITI, the WFH recommends emicizumab prophylaxis over bypass agent prophylaxis (rFVIIa or aPCC), as emicizumab is more effective in bleed prevention and simpler to administer, as it is given weekly and subcutaneously.

RECOMMENDATION 8.3.19:

For patients with severe hemophilia A and inhibitors, the WFH recommends emicizumab over bypass agent prophylaxis to reduce bleeding episodes, as emicizumab appears to be superior to bypass prophylaxis.

RECOMMENDATION 8.3.9:

Non-factor therapies such as fitusiran, an investigational RNA interference agent that targets antithrombin (siRNA-AT) and tissue factor pathway inhibitors (anti-TFPI) are in clinical trials on bleed prevention in patients with inhibitors. These are not expected to be effective in episodic treatment of bleeds.

Leitlinie Hämophiliebehandlung in Österreich – Pabinger et. al., Januar 2025

Therapie von Patienten mit Inhibitoren (Hemmkörpern)

Behandlung akuter Blutungen und Blutungsprophylaxe

Bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitor kann es bei Gabe von FIX-Konzentraten zu akuten allergischen Reaktionen kommen.

Hemmkörperelimination

Als Immuntoleranztherapie (ITT) ist die tägliche Gabe von hohen Dosen des jeweiligen Faktors definiert, die oft über Monate fortgesetzt werden muss. Sie wird so lange weitergeführt, bis es zu einem Verschwinden des Hemmkörpers kommt, wonach eine schrittweise Reduktion der Faktordosis erfolgt. Die ITT ist bei etwa 60 bis 80% aller Hämophilie-A Patienten erfolgreich. Bei Hämophilie B ist die Erfolgsrate deutlich geringer – sie liegt um die 30%.

Resolution CM/Res(2017)43 on principles concerning haemophilia therapies – Council of Europe, Dezember 2017 schreibt:

9. People with inhibitors should have access to immune tolerance.

10. People with inhibitors should also have access to elective surgery at a specialist centre with relevant experience.

11. Prophylactic treatment with bypassing agents should be offered to haemophiliac children who have developed inhibitors and in whom immune tolerance induction therapy has failed or is unsuitable.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen keine direktvergleichenden Studien zwischen Concizumab und anderen Arzneimitteln vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Ergebnisse der Explorer7-Studie zeigen die Überlegenheit einer Prophylaxe von Concizumab gegenüber einer On-Demand-Behandlung. Die jährliche Blutungsrate bei einer Patientengruppe mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren wurde gesenkt.

Ähnliche Trends wurden beobachtet, wenn die Hämophilie Subtypen getrennt analysiert wurden. Die Subgruppenanalyse der Studie war nicht gepowert, um eine Überlegenheit nach Hämophilie-Subtyp zu zeigen.

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen in der Anwendung von Concizumab bei Patienten mit bekannter leichter oder mittelschwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität > 2%).

Es liegen keine Daten zur zeitgleichen oder konsekutiven Behandlung von Concizumab mit Emicizumab vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Dosierungsschema:

- Tag 1: eine einmalige Initialdosis von 1 mg/kg
- Tag 2 und bis zur individuellen Einstellung der Erhaltungsdosis (siehe unten): einmalig täglich eine Dosis von 0,20 mg/kg
- 4 Wochen nach Therapieeinleitung: Messung der Concizumab-Konzentration im Plasma vor der Dosis (einmalig) mittels einem validierten Concizumab-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay).
- Sobald das Ergebnis der Concizumab-Konzentration im Plasma für Woche 4 vorliegt, wird die individuelle Erhaltungsdosis wie unten angegeben festgelegt.

Concizumab-Konzentration im Plasma	Einmal tägliche Dosis ALHEMO
<200 ng/ml	0,25 mg/kg
200–4000 ng/ml	0,20 mg/kg
>4000 ng/ml	0,15 mg/kg

- Die Festlegung der individuellen Erhaltungsdosis sollte so bald wie möglich stattfinden (nachdem das Ergebnis der Concizumab-Konzentration im Plasma vorliegt) und ist nicht später als 6-8 Wochen nach Therapieeinleitung empfohlen.

ALHEMO kann nach Anbruch bis zu vier Wochen lang ungekühlt bei Temperaturen unter 30 °C gelagert werden. Mit den 2 verfügbaren Dosisstärken 60 mg/1.5ml (40 mg/ml) und 150 mg/1.5ml (100 mg/ml) können alle benötigten Dosierungen abgedeckt werden.

	Initialdosis 1 mg/kg [mg]	0,20 mg/kg [mg]	0,25 mg/kg [mg]	0,15 mg/kg [mg]
12.0 Jahre (43.25 kg)¹	43.25	8.65	10.8125	6.4875
15.0 Jahre (61,69 kg)¹	64.69	12.938	16.1725	9.7035
Erwachsene (81 kg)	81	16.2	20.25	12.15

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

EMA: nicht zugelassen

FDA: nicht zugelassen

Beurteilung durch ausländische Institute

HAS:

(abgerufen 1.11.23)

Autorisation d'accès précoce octroyée à la spécialité ALHEMO (concizumab) dans l'indication «en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans :

Atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ayant développé des inhibiteurs du FVIII, en dernier recours

Atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ayant développé des inhibiteurs du FIX»

«ALHEMO (concizumab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques issues de l'étude pivot EXPLORER 7 étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient en matière de diminution des saignements en comparaison à l'absence de prophylaxie.»

TGA:

(abgerufen 1.11.23)

Alhemo is indicated where prophylaxis is required to prevent or reduce the frequency of bleeding in patients at least 12 years of age who have:

- haemophilia B (congenital factor IX [FIX] deficiency) with FIX inhibitors*
- haemophilia A (congenital factor VIII [FVIII] deficiency) with FVIII inhibitors*

IQWiG/G-BA, HAS, NICE, SMC, TLV, NCPE: keine Beurteilung vorliegend

Medizinischer Bedarf

Die derzeitige Standardtherapie zur Behandlung von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren ist die Behandlung mit Bypassing-Mitteln (BPA). Die beiden dafür verfügbaren Produkte sind:

- rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa, NovoSeven) und
- aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC, oder Faktor-Acht-Inhibitoren-Bypassing-Agent, FEIBA).

NovoSeven ist nur für die episodische Anwendung indiziert, während FEIBA indiziert ist für die episodische und prophylaktische Anwendung bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Inhibitoren und häufigen Gelenkblutungen.

¹ Perzentile für Körpergewicht (in kg) bei Jungen im Alter von 0 Monate bis 18 Jahre (KiGGS 2003 – 2006, Perinataldaten 1995 – 2000) [Voigt et al 2006, Geburtsh Frauenheilk, 66: 956–970, Robert-Koch-Institut, P50b (median)]

Die Faktorsubstitutionstherapie, Emicizumab, wird zunehmend zur Verhinderung von Blutungen bei Patienten mit FVIII-Inhibitoren eingesetzt. Dieser Wirkstoff ist wirksam zur Verhinderung von Blutungen (Prophylaxe) bei Hämophilie-A-Inhibitor-Patienten, ist aber nicht zur Behandlung von Blutungen.

Insgesamt gibt es einen ungedeckten medizinischer Bedarf an neuen, bequemeren und wirksamen Behandlungsoptionen für Hämophilie A mit Inhibitoren.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet die Zweckmässigkeit nur gegeben, wenn die Kosten für das Concizumab-ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) unbeschränkt und vollumfänglich, wie vorgeschlagen, von der Zulassungsinhaberin übernommen werden.

Die Zulassungsinhaberin bestätigt, die Kosten für den Concizumab-ELISA unbeschränkt und vollumfänglich zu übernehmen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für die Dosisstärken 60 mg/1.5 ml und 150 mg/1.5 als erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für HEMLIBRA Inj Lös 30 mg/ml in der Hauptindikation HAWI,

Es resultieren 5-Jahreskosten von Fr. 2'085'580.96 für HEMLIBRA. Für ALHEMO werden über den Zeitraum von 5 Jahren 29629.8 mg benötigt (TQV-Berechnung im Anhang).

Es resultiert ein Preis von **Fr. 4'223.28** für die Injektionslösung im Fertigpen, 60 mg/1.5 ml.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 11. Januar 2024, den ATU-Preisen aus Frankreich und dem Wechselkurs zu Fr. 0.97/Euro. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Injektionslösung im Fertigpen, 60 mg/1.5 ml	Fr. 5'464.03
Injektionslösung im Fertigpen, 150 mg/1.5 ml	Fr. 13'660.07

Der beantragte Preis ist im APV nicht abschliessend beurteilbar, da das BAG einen APV mit dem ATU-Preis aus nur einem Land als nicht aussagekräftig erachtet.

- aufgrund fehlender direktvergleichender Studien mit bestehenden Therapiealternativen muss sichergestellt werden, dass die Behandlung mit ALHEMO nicht teurer wird als mit bisherigen gleichwertigen Arzneimitteln. Zur Ermittlung des wirtschaftlichen Preises in der Hauptindikation ist daher der TQV massgebend,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis von keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektionslösung im Fertigpen, 60 mg/1.5 ml	Fr. 4'223.28	Fr. 4'374.15
Injektionslösung im Fertigpen, 150 mg/1.5 ml	Fr. 10'558.20	Fr. 10'873.75

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis 31.01.2025

„Für alle vergütungspflichtigen Indikationen gilt:

- Vor Therapiebeginn muss für alle vergütungspflichtigen Indikationen eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden. **Eine Kostengutsprache hat den entsprechenden Indikationscode (21692.XX) zu enthalten.**

- Die Diagnosestellung und die Verordnung von Concizumab, die Behandlungseinleitung und die darauffolgende Betreuung darf nur an folgenden universitären und/oder spezialisierten Hämophiliezentren erfolgen.
Dazu gehören: Kantonsspital Aarau, Universitätsspital Basel, Universitätskinderspital beider Basel, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Inselspital Bern, Kantonsspital Graubünden, Hôpitaux Universitaires Genève, Centre hospitalier universitaire vaudois, Centre Hospitalier du Valais Sion, Kantonsspital Luzern, Zentrum für Labormedizin St. Gallen, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen, Universitätsspital Zürich, Universitäts-Kinderspital Zürich.
- Die Kosten (inkl. Versandkosten) für den Concizumab-ELISA-Test werden von Novo Nordisk Pharma AG übernommen.
- Die Preisberechnung für Blutpräparate erfolgt aufgrund des Fabrikabgabepreises zuzüglich einer Fixmarge wegen der speziellen Verteilersituation (praktisch kein Zwischenhandel) von Fr. 40.– zuzüglich MWST.
- **Patienten mit Hämophilie A mit Hemmkörpern**
Zur Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab 12 Jahren mit kongenitaler Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörper > 0,6 BU in der Anamnese, die die Anwendung eines Bypassing Agent-Präparates zur episodischen oder prophylaktischen Therapie erfordern.
- Die Vergütung in Kombination mit der Anwendung mit Emicizumab ist ausgeschlossen.
- Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21692.01“,
- mit Auflagen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2025.