

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Marstacimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Marstacimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: ▫ Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. ▫ Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. ▫ Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. ▫ Eine Single-Komparator-Studie mit einem Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparat ist für die Nutzenbewertung ausreichend. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit

einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Marstacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie BASIS

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Marstacimab durch. Dabei identifiziert er die Studie BASIS (B7841005) und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die Studie BASIS ist eine offene, 1-armige Phase-III-Studie, in die männliche Patienten im Alter von 12 bis 74 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität $< 1\%$) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (Faktor-IX-Aktivität $\leq 2\%$) und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg eingeschlossen wurden.

Die Studie umfasst eine 6-monatige Beobachtungsphase, in der die Patienten die Therapiestrategie (entweder eine Routineprophylaxe mit Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparaten oder eine Bedarfsbehandlung), die sie vor Studieneinschluss erhielten, weiterführten. Anschließend folgte eine 12-monatige aktive Behandlungsphase mit Marstacimab subkutan. Primärer Endpunkt der Studie ist die Nichtunterlegenheit der annualisierten Blutungsrate (ABR) für behandelte Blutungen. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen der Studie BASIS in Form eines intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleichs vor. Die betrachtete Teilpopulation umfasst Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Inhibitoren, die in der Beobachtungsphase eine Routineprophylaxe erhielten.

Studie BASIS für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleichs der Studie BASIS sind aus den folgenden Gründen zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Ein Vorher-Nachher-Vergleich mit der Faktor-VIII-Prophylaxetherapie in der Beobachtungsphase und Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase ist aufgrund ungleicher Studienbedingungen in der nicht interventionellen Beobachtungsphase und der interventionellen Behandlungsphase der Studie BASIS nicht sinnvoll interpretierbar. In der 6-

monatigen Beobachtungsphase sollte die Routineprophylaxe, die bereits mindestens 6 Monate zuvor initiiert wurde, konstant weitergeführt werden. Der pU führt jedoch in Modul 4 A nicht näher aus, welche Dosierungen verwendet wurden und inwiefern dies einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Faktor-VIII-Präparaten entspricht. Zudem waren zwischen den beiden Studienphasen unterschiedliche Erhebungsintervalle geplant. Beispielsweise erfolgte in der Beobachtungsphase lediglich alle 60 Tage eine telefonische Visite. In der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab war hingegen durch zusätzliche Visiten im Studienzentrum der Zeitraum zwischen den Visiten nur halb so lang. Des Weiteren ist zu beachten, dass Unsicherheiten darüber bestehen, ob die beobachteten Effekte nach Wechsel der Therapie tatsächlich auf die Intervention oder auf andere patientenindividuelle Faktoren zurückzuführen sind.

Darüber hinaus liegt in der Studie BASIS die mittlere ABR für behandelte Blutungen für die Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Routineprophylaxe mit einem Wert von 9,16 vergleichsweise hoch, sodass unklar ist, ob die Behandlung unter Routineprophylaxe adäquat umgesetzt wurde.

Abschließend sind die vom pU gezeigten statistisch signifikanten Unterschiede nicht groß genug, als dass sie nicht allein durch die beschriebenen unterschiedlichen Studienbedingungen in den jeweiligen Behandlungsphasen erklärbar wären.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Marstacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Marstacimab.

Tabelle 3: Marstacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungs-episoden bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: ▫ Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. ▫ Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. ▫ Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. ▫ Eine Single-Komparator-Studie mit einem Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparat ist für die Nutzenbewertung ausreichend. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.