

Marstacimab (Hämophilie A)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-16

Version: 1.0

Stand: 29.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1991

DOI: 10.60584/A25-16

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Marstacimab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.02.2025

Interne Projektnummer

A25-16

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-16>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Marstacimab (Hämophilie A); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-16>.

Schlagwörter

Marstacimab, Hämophilie A, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords

Marstacimab, Hemophilia A, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Dragana Mitrovic.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Hämophiliegesellschaft e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Charlotte Zeitler
- Dorothee Ehlert
- Jona Lilienthal
- Sabine Ostlender
- Anne-Kathrin Petri
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Marstacimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Marstacimab wird angewendet für die 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.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Marstacimab	I.5
Tabelle 3: Marstacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Marstacimab	I.9
Tabelle 5: Marstacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
ABR	annualisierte Blutungsrate
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Mindestdauer 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Marstacimab (Stand zum 22.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Marstacimab (letzte Suche am 22.11.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Marstacimab (letzte Suche am 22.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Marstacimab (letzte Suche am 22.11.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Marstacimab (letzte Suche am 17.02.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

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.

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) [2] und zieht diese für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie BASIS

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 ≤ 2 %) und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden entweder der Inhibitor-Kohorte (Patienten mit Inhibitoren gegen Faktor VIII bzw. Faktor IX) oder der Nicht-Inhibitor-Kohorte (Patienten ohne Inhibitoren gegen Faktor VIII bzw. Faktor IX) zugeordnet.

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. Patienten, die vor Studieneinschluss eine Routineprophylaxe mit Faktorkonzentraten erhielten, mussten innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss eine

Therapie-Compliance von $\geq 80\%$ nachweisen. Patienten, bei denen während der Beobachtungsphase eine signifikante Erhöhung der Dosis oder Häufigkeit der Routineprophylaxe notwendig war, sollten nach Ermessen des Prüfarztes von der Studie ausgeschlossen werden. Anschließend folgte eine 12-monatige aktive Behandlungsphase mit Marstacimab subkutan. Nach einer Anfangsdosis von 300 mg erfolgte eine wöchentliche Applikation von 150 mg Marstacimab. Eine Erhöhung auf 300 mg war für Patienten nach 6 Monaten möglich, die die Kriterien für eine Dosisescalation erfüllten. 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.

Wie bereits im Konzept zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) von Marstacimab diskutiert [3], wiesen die Hämophilie-A-Patienten der Studie BASIS unter Routineprophylaxe in der Beobachtungsphase eine höhere mittlere ABR für behandelte Blutungen auf, als dies in anderen Studien der Fall war. Auch in der Bewertung der European Medicines Agency (EMA)

wurde auf diesen Unterschied hingewiesen [4]. Aus den Übersichtsarbeiten von Mannucci 2023 [5] und Graf 2020 [6] ist ersichtlich, dass die mittleren ABR unter Prophylaxebehandlung durchschnittlich bei Werten von 3 bis 5 liegen. Dabei stellen die Autoren in Mannucci 2023 zudem fest, dass die ABR in Beobachtungsstudien höher ist als in Interventionsstudien. Im Beschluss zur Forderung einer AbD zu Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A [7] wurde eine ABR von 3 unter der Vergleichstherapie angenommen. In der Studie BASIS liegt 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab im Vergleich zur 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 liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Marstacimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer. Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Participants With Severe Hemophilia A or Moderately Severe to Severe Hemophilia B [online]. 2024 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03938792>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Marstacimab (Hämophilie A und B); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-39>.
4. European Medicines Agency. Hympavzi; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hympavzi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Mannucci PM, Kessler CM, Germini F et al. Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. Haemophilia 2023; 29(4): 954-962. <https://doi.org/10.1111/hae.14803>.
6. Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. J Med Econ 2020; 23(12): 1493-1498. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1828092>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5866/2023-02-02_AM-RL-XII_Valoctocogen_Roxaparvovec_AbD-002_Forderung_BAnz.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
marstacimab OR PF-06741086 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
marstacimab* OR PF-06741086 OR PF06741086 OR (PF 06741086)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
marstacimab, PF-06741086, PF06741086 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Marstacimab beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie erfahrenen Arztes eingeleitet werden. Die Einleitung der Behandlung sollte im blutungsfreien Intervall erfolgen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist eine einmalige Initialdosis von 300 mg, gefolgt von 150 mg einmal wöchentlich, jeweils verabreicht als subkutane Injektion zu einer beliebigen Tageszeit.

Dauer der Behandlung

Hypnaxi ist für die langfristige prophylaktische Behandlung vorgesehen.

Dosisanpassungen während der Behandlung

Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg kann eine Erhöhung der wöchentlichen Dosis auf 300 mg als subkutane Injektion in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle der Blutungsereignisse vom behandelnden Arzt als unzureichend beurteilt wird. Die maximale wöchentliche Dosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen

Es sollten keine zusätzlichen Dosen von Hypnaxi angewendet werden, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Für Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Behandlung von Patienten mit akuter schwerer Erkrankung

Bei akuten schweren Erkrankungen mit erhöhter Expression von Gewebefaktor, wie z. B. Infektionen, Sepsis und Quetschungen, könnte die Verstärkung der Entzündungsreaktion durch die gleichzeitige Hemmung des TFPI ein Risiko für Nebenwirkungen darstellen, insbesondere für Thrombosen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung einer akuten schweren Erkrankung sollte gemäß lokalem Behandlungsstandard erfolgen und die Fortsetzung der Behandlung mit Hymravzi gegen die damit verbundenen potenziellen Risiken abgewogen werden. Eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen und die Entwicklung einer Thromboembolie kann bei diesen Patienten gerechtfertigt sein, wenn Marstacimab angewendet wird. Die Behandlung mit Hymravzi soll vorübergehend unterbrochen werden, wenn klinische Symptome, Bildgebungs- und/oder Laborbefunde auftreten, die auf thrombotische Ereignisse hindeuten. Diese sollen entsprechend der klinischen Indikation behandelt werden. Die Therapie mit Hymravzi kann wieder aufgenommen werden, sobald sich der Patient nach Beurteilung durch das medizinische Fachpersonal klinisch erholt hat (siehe Abschnitt „Versäumte Dosis“ unten).

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis versäumt, ist diese so bald wie möglich, bis zu dem Tag der nächsten geplanten Dosis, zu verabreichen. Anschließend ist das wöchentliche Dosierungsschema wieder aufzunehmen.

Liegt die versäumte Dosis mehr als 13 Tage seit der letzten Dosis zurück, soll die Therapie mit einer einmaligen Initialdosis von 300 mg mittels subkutaner Injektion wieder aufgenommen werden. Anschließend kann das übliche Behandlungsschema mit Gabe einer subkutanen Injektion von 150 mg einmal wöchentlich wieder aufgenommen werden.

Umstellung auf Hymravzi

Umstellung von einer prophylaktischen Faktorsubstitutionstherapie auf Hymravzi: Vor Beginn der Behandlung mit Hymravzi müssen die Patienten die Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten (Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentrate) absetzen. Die Behandlung mit Hymravzi kann jederzeit nach dem Absetzen der Gerinnungsfaktorkonzentrate begonnen werden.

Umstellung von Nicht-Faktor-basierten Hämophilietherapien auf Hymravzi: Es liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien zur Umstellung von Patienten mit Nicht-Faktor-basierten Arzneimitteln auf Marstacimab vor. Zwar wurde keine Auswaschphase untersucht, dennoch besteht ein Ansatz darin, für den vorherigen Wirkstoff auf Grundlage der angegebenen Halbwertszeit einen angemessenen Auswaschzeitraum (mindestens 5 Halbwertszeiten) zu ermöglichen, bevor die Behandlung mit Hymravzi begonnen wird. Während der Umstellung von anderen Nicht-Faktor-basierten Hämophilie-Arzneimitteln auf Hymravzi kann eine zusätzliche Behandlung mit Gerinnungsfaktorkonzentraten zur Unterstützung der hämostatischen Wirkung erforderlich sein.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Marstacimab wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Marstacimab wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Ältere Patienten

Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Hypnavorz sollte bei Kindern unter 1 Jahr aufgrund möglicher Sicherheitsrisiken nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Management im perioperativen Umfeld

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab im chirurgischen Umfeld wurden formal nicht geprüft. In klinischen Studien wurden bei Patienten kleinere chirurgische Eingriffe durchgeführt, ohne dass die Prophylaxe mit Hypnavorz abgesetzt wurde.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen wird empfohlen Hypnavorz 6-12 Tage vor dem Eingriff abzusetzen und gemäß lokalem Behandlungsstandard eine Therapie mit einem Gerinnungsfaktorkonzentrat einzuleiten. Zudem sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko für eine Venenthrombose zu minimieren, das während des perioperativen Zeitraums erhöht sein kann. Leitlinien zur Dosis bei Hämophilie-Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, sind der Fachinformation des entsprechenden Gerinnungsfaktorkonzentrats zu entnehmen. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Hypnavorz ist der klinische Gesamtzustand des Patienten zu berücksichtigen, einschließlich des Vorliegens postoperativer thromboembolischer Risikofaktoren, der

Anwendung anderer Hämostatika und Begleitarzneimittel (siehe Abschnitt „Versäumte Dosis“ oben).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thromboembolische Ereignisse

Die Aufhebung der TFPI-Hemmung kann das Gerinnungspotenzial eines Patienten erhöhen und das individuelle, multifaktorielle Risiko für thromboembolische Ereignisse verstärken. Bei den folgenden Patienten könnte bei der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestehen:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Venen- oder Arterienthrombose oder ischämischer Erkrankung in der Anamnese.*
- Patienten mit aktuell bestehender, akuter schwerer Erkrankung mit erhöhter Gewebefaktor-Expression (z. B. schwere Infektion, Sepsis, Trauma, Quetschungen, Krebserkrankung).*

Marstacimab wurde bei Patienten mit früheren thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1), und es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit akuter schwerer Erkrankung vor.

Die Anwendung anderer Anti-TFPI-Arzneimittel wurde mit der Entwicklung thromboembolischer Komplikationen bei Patienten in Verbindung gebracht, die in unmittelbarem zeitlichen Abstand zusätzliche Hämostatika (d. h. sogenannte „Bypassing-Präparate“) erhielten. Bei Hämophilie-Patienten, die in klinischen Studien Marstacimab als Prophylaxe erhalten hatten, wurden keine Fälle von thromboembolischen Ereignissen beobachtet. Bei der Verabreichung von Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparaten für die Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die Marstacimab erhielten, traten keine Sicherheitsrisiken auf. Ist die Gabe von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparaten bei einem Patienten, der eine Hymapvzi-Prophylaxe erhält, indiziert, wird die niedrigste

wirksame Dosis des Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparats entsprechend der Produktinformation empfohlen.

Nutzen und Risiko der Anwendung von Hympavzi bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese oder Patienten, bei denen derzeit eine akute schwere Erkrankung vorliegt, sollten abgewogen werden. Risikopatienten sollten auf frühe Anzeichen einer Thrombose überwacht werden und vorbeugende Maßnahmen gegen eine Thromboembolie sollten gemäß aktuellen Empfehlungen und geltendem Behandlungsstandard eingeleitet werden. Weisen diagnostische Untersuchungen auf eine Thromboembolie hin, ist die Hympavzi-Prophylaxe zu unterbrechen und eine Behandlung nach klinischer Indikation einzuleiten.

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen

Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparate können zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die Hympavzi erhalten, angewendet werden. Es sollten keine zusätzlichen Dosen von Hympavzi verabreicht werden, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Das medizinische Fachpersonal sollte mit allen Patienten und/oder Betreuern die Dosis und den Zeitplan für die Anwendung von Gerinnungsfaktorkonzentraten besprechen, die bei Bedarf während der Prophylaxe mit Hympavzi verwendet werden sollen, einschließlich der niedrigsten wirksamen Dosis des Gerinnungsfaktorkonzentrats. Bitte beachten Sie die Produktinformation des angewendeten Gerinnungsfaktorkonzentrats.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei mit Marstacimab behandelten Patienten traten Hautreaktionen in Form von Ausschlag und Juckreiz auf, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen das Arzneimittel hindeuten können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn bei mit Hympavzi behandelten Patienten eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sind die Patienten anzuweisen, Hympavzi abzusetzen und sofort die Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten mit Faktor-Inhibitoren

In einer laufenden klinischen Studie außerhalb der zugelassenen Indikation bei Hämophilie-Patienten mit Inhibitoren, die mit Marstacimab behandelt wurden, trat bei einem (2,9 %) Patienten mit schwerer Hämophilie B und einer allergischen Reaktion auf exogenen Faktor IX in der Anamnese nach ungefähr 9 Monaten ein schwerer Ausschlag auf. Der Patient musste zur Genesung über einen längeren Zeitraum orale Kortikosteroide einnehmen und die Behandlung mit Marstacimab wurde abgesetzt.

Einfluss von Marstacimab auf Gerinnungstests

In Standardgerinnungstests, einschließlich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (activated partial thromboplastin time, aPTT) und Prothrombinzeit (prothrombin time, PT), zeigt die Marstacimab-Therapie keine klinisch signifikanten Interferenzen.

Sonstige Bestandteile

Polysorbatgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80. Polysorbat 80 kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Marstacimab durchgeführt.

Da es sich bei Marstacimab um einen monoklonalen Antikörper (mAk) handelt, wird ein Abbau über katabole Stoffwechselwege erwartet. Auswirkungen auf die Clearance aufgrund von Wechselwirkungen mit gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die über nicht katabole Stoffwechselwege abgebaut werden, sind somit unwahrscheinlich. Indirekte Auswirkungen eines Biologikums wie Marstacimab auf die Expression von Cytochrom-P450-Enzymen werden ebenfalls nicht erwartet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die Hymfavzi erhalten, müssen während und für mindestens 1 Monat nach Absetzen der Behandlung mit Hymfavzi eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Studien zur Anwendung von Marstacimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Marstacimab wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Hymfavzi bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schadet oder ob es die Reproduktionsfähigkeit beeinflusst. Hymfavzi sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das

Risiko für den Fötus überwiegt, wobei zu berücksichtigen ist, dass während der Schwangerschaft und nach der Geburt ein erhöhtes Thromboserisiko besteht und dass verschiedene Schwangerschaftskomplikationen mit einem erhöhten Risiko für eine disseminierte intravasale Koagulopathie (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) verbunden sind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Marstacimab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Marstacimab auf die Milchproduktion oder den Übergang in die Muttermilch durchgeführt. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht, wobei die Konzentration kurz danach auf niedrige Werte sinkt. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Marstacimab während der Stillzeit angewendet werden, sofern klinisch erforderlich.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Hinsicht auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur Fertilität im Menschen vor. Es ist somit nicht bekannt, welche Auswirkungen Marstacimab auf die männliche und weibliche Fertilität hat.

Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Marstacimab vor.

Bei einer geringen Anzahl erwachsener Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg, die in Studien der frühen Phase bis zu 3 Monate lang mit Marstacimab in einer Dosierung von 450 mg einmal wöchentlich als subkutane Injektion behandelt wurden, traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Es handelte sich jedoch um eine kleine Gruppe und die Auswirkungen längerfristiger hoher Expositionen sind nicht bekannt. Die Verabreichung höherer Dosen als empfohlen, kann zu Hyperkoagulabilität führen.

Patienten, die versehentlich eine Überdosis erhalten haben, müssen unverzüglich ihre medizinische Fachkraft konsultieren und engmaschig überwacht werden. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen und/oder einer Hyperkoagulabilität zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Kinder und Jugendliche

Dosen von mehr als 150 mg pro Woche bei Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren mit einem Gewicht von < 50 kg wurden nicht untersucht. Es wurde kein Fall von Überdosierung in der pädiatrischen Population berichtet. Die oben beschriebenen Verfahren gelten auch für die Behandlung einer Überdosierung in der pädiatrischen Population.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.20
II 4 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.....	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DHR	Deutsches Hämophileregister
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WFH	World Federation of Hemophilia

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie A stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Marstacimab angewendet für die 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.

Der pU geht bei der Herleitung der Zielpopulation davon aus, dass Hämophilie A nahezu ausschließlich Männer betrifft.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation um Faktor-VIII-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

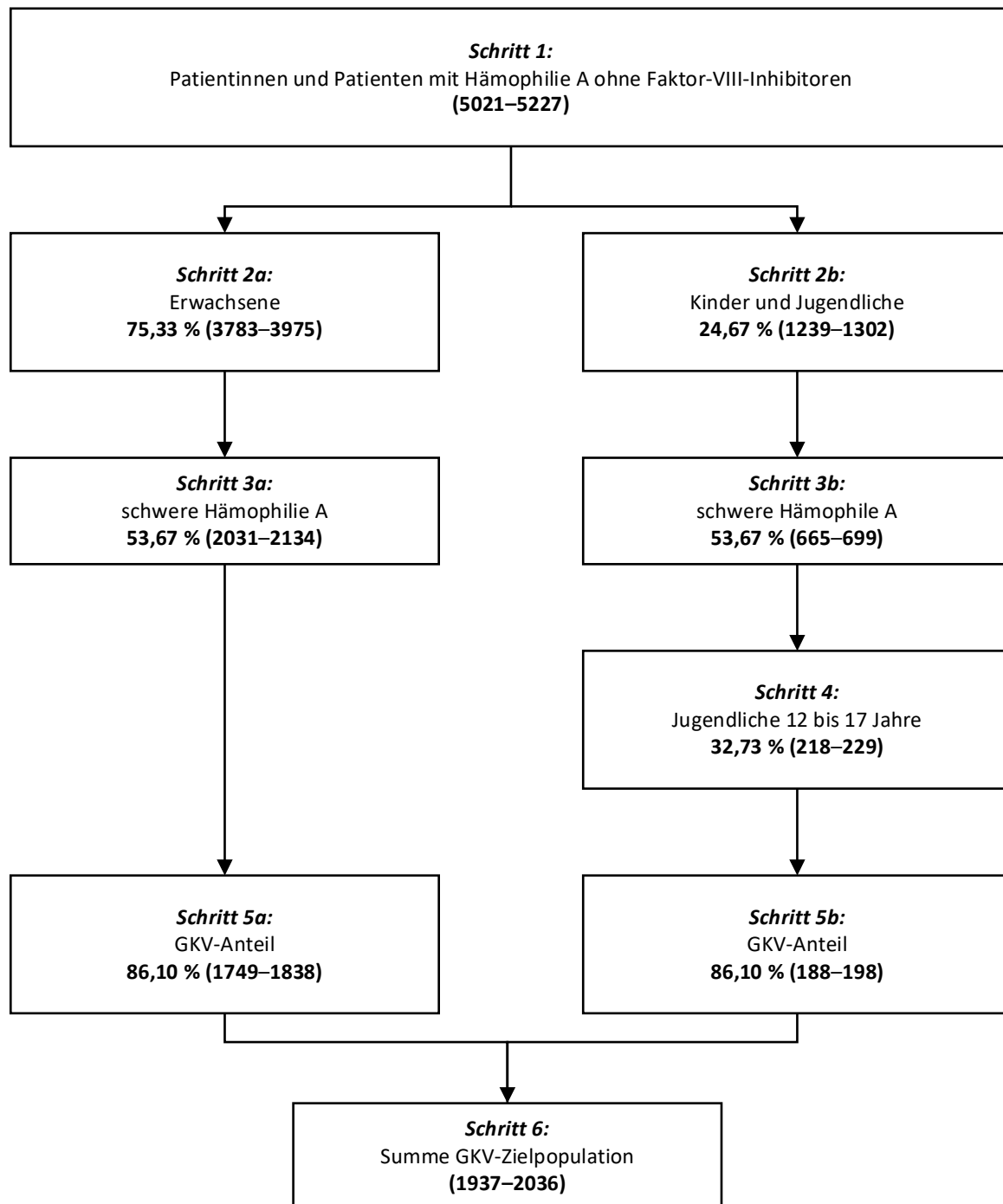
Laut pU stellen die aufwendige Vorbereitung und die Verabreichung der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Faktor-VIII-basierten Therapieoptionen für Menschen mit Hämophilie einen erheblichen Zeitaufwand und Unannehmlichkeiten dar, die sich negativ auf das tägliche Leben und die Therapietreue auswirken können. Zwar gäbe es mittlerweile durch ein subkutan zu verabreichendes Präparat eine angenehmere Option, allerdings sei bei dieser der Verabreichungsprozess aufgrund der komplexen Injektionsherstellung und der gewichtsabhängigen Dosierung für die Patientinnen und Patienten erschwert. So ergebe sich ein therapeutischer Bedarf an der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten durch konstante Reduktion der Blutungsrate, die zudem keine regelmäßigen intravenösen Infusionen oder aufwendige Rekonstitutionen erfordert.

II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung nur die männliche Bevölkerung und schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen

Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren bildet der pU eine Spanne.

Für die Untergrenze entnimmt der pU dem Bericht einer Umfrage der World Federation of Hemophilia (WFH) für das Jahr 2023 [2] eine gemeldete Anzahl von 5147 Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A in Deutschland. Abzüglich der 126 Fälle mit FVIII-Inhibitoren ergeben sich 5021 Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren.

Für die Obergrenze greift der pU auf Angaben aus dem Jahresbericht 2022/2023 des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) [3] zurück. Von den 5409 im Jahr 2022 dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt gemeldeten Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A (Einzel- und Sammelmeldungen) lagen bei 5277 Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A keine FVIII-Inhibitoren vor (davon 3975 Erwachsene und 1302 Kinder und Jugendliche) [3].

Erwachsene

Schritt 2a: Erwachsene

Für die Bestimmung des Anteils der Erwachsenen mit Hämophilie A greift der pU erneut auf die Daten des DHR zurück [3]. Es entfallen 3975 Fälle der insgesamt 5277 Patientinnen und Patienten auf Erwachsene, was einem Anteilswert von 75,33 % entspricht. Diesen überträgt der pU auf die Untergrenze (5021) aus Schritt 1 und berechnet so 3783 Erwachsene als Untergrenze im Schritt 2a. Für die Obergrenze setzt der pU 3975 Erwachsene, entsprechend der direkt gemeldeten Fallzahlen des DHR, an.

Schritt 3a: schwere Hämophilie

Der pU gibt auf Basis des DHR-Berichts [3] an, dass 2903 der 5409 gemeldeten Fälle an schwerer Hämophilie erkrankt sind. Dies entspricht einem Anteil von 53,67 %.

Übertragen auf Schritt 2a ergibt sich hieraus eine Spanne von 2031 bis 2134 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren.

Schritt 5a: GKV-Anteil

Unter Anwendung eines berechneten auf Männer bezogenen GKV-Anteils in Höhe von 86,10 % [4,5] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 1749 bis 1838 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Jugendliche

Schritt 2b: Kinder und Jugendliche

Im Umkehrschluss zu dem in Schritt 2a ermittelten Anteilswert an Erwachsenen (75,33 %) berechnet der pU einen Anteil an Kinder und Jugendlichen von 24,67 % [3].

Übertragen auf die Untergrenze (5021) im Schritt 1 ergeben sich 1239 Kinder und Jugendliche als Untergrenze für Schritt 2b. Für die Obergrenze setzt der pU 1302 Kinder und Jugendliche an (analog zu Schritt 2a).

Schritt 3b: schwere Hämophilie

Analog zu Schritt 3a geht der pU von einem Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A in Höhe von 53,67 % aus [3].

Bezogen auf Schritt 2b ergibt sich hieraus eine Spanne von 665 bis 699 Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren.

Schritt 4: Jugendliche 12 bis 17 Jahre

Da der DHR-Bericht [3] keine detaillierten Angaben zur Altersverteilung beinhaltet, zieht der pU die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung in der Variante 2 (G2-L2-W2; moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) des Statistischen Bundesamts für die männliche Bevölkerung des Jahres 2024 [6] heran. Von insgesamt 7 444 500 Kindern und Jugendlichen in Deutschland waren 2 436 700 zwischen 12 und 17 Jahre alt, was einem Anteil von 32,73 % entspricht [6].

Bezogen auf Schritt 3b ergibt sich hieraus eine Spanne von 218 bis 229 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren.

Schritt 5b: GKV-Anteil

Unter Anwendung eines berechneten auf Männer bezogenen GKV-Anteils in Höhe von 86,10 % [4,5] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 188 bis 198 Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 6: Summe GKV-Zielpopulation

Ausgehend von Schritt 5a und Schritt 5b ergeben sich in Summe 1937 bis 2036 Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren in der GKV.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden wird auf einige Unsicherheitsaspekte bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten näher eingegangen, die vor allem auf der hinzugezogenen Datenbasis der Untergrenze beruhen.

Der pU berücksichtigt in der Herleitung der Patientenzahlen zudem nicht, dass für die Anwendung von Marstacimab laut Fachinformation ein Körpergewicht von mindestens 35 kg [1] vorliegen muss. Da das durchschnittliche Körpergewicht in der Altersgruppe der 12-Jährigen über 35 kg liegt [7], führt dies allerdings zu keiner Konsequenz.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren

Für die Berechnung der Zielpopulation stützt sich der pU für die Obergrenze auf Daten des DHRs zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren im Jahr 2022 [3]. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, da gemäß Transfusionsgesetz eine Meldepflicht an das DHR besteht [8,9].

Dagegen basiert der WFH-Bericht [2] auf einer freiwilligen Erhebung durch die Mitgliederorganisationen der WFH in einzelnen Ländern, wobei detaillierte Angaben zur Datenerhebung fehlen. Wie ebenfalls vom pU angemerkt, ist zudem der Methodik des Berichts zu entnehmen, dass die Fallzahlen teilweise lediglich auf Schätzungen beruhen und regional begrenzt sein können oder nur aus einzelnen Behandlungszentren stammen, weswegen die Anzahl der gemeldeten Fälle für Deutschland mit Unsicherheit behaftet ist.

Zu Schritt 2a und Schritt 2b: Erwachsene bzw. Kinder und Jugendliche

Zur Ermittlung des Anteils der Erwachsenen bzw. Kinder und Jugendlichen stützt sich der pU auf die Verteilung innerhalb der Angaben des DHR und überträgt seinen berechneten Anteilswert anschließend auf die untere Grenze, die auf Angaben des Berichts der WFH basiert. Es bleibt unklar ob, ob diese die Altersverteilung der Fallzahlen des WFH adäquat repräsentiert wird.

Zu Schritt 3a und Schritt 3b: schwere Hämophilie

Der Anteil derjenigen mit schwerer Hämophilie wurde an allen gemeldeten Patientinnen und Patienten ermittelt und nicht an denjenigen ohne Hemmkörper, auf welche der pU allerdings den Anteilswert überträgt. Daraus entsteht Unsicherheit.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der Unsicherheitsaspekte, die sich aus der Herleitung der unteren Grenze ergeben, in der Größenordnung plausibel.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Zur Einordnung wird auf das Verfahren zu Emicizumab aus dem Jahr 2019 mit demselben Anwendungsgebiet Bezug genommen [10,11]. Im Gegensatz zum vorliegenden Anwendungsgebiet kann Emicizumab bei allen Altersgruppen angewendet werden. Der Hersteller berechnete eine Spanne von 1940 bis 2010 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche als plausibel bewertet wurde.

Die Angabe zu den Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren (1937 bis 2036 Patientinnen und Patienten) liegt in einer ähnlichen Größenordnung, allerdings hat Marstacimab eine Alterseinschränkung ab 12 Jahren. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die vorliegende Herleitung der Patientenzahlen auf aktuelleren Daten basiert.

II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren bis zum Jahr 2030 gleichbleiben wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Marstacimab	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, mit einer Routineprophylaxe von Blutungsepisoden mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	1937–2036	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der Unsicherheitsaspekte, die sich aus der Herleitung der unteren Grenze ergeben, in der Größenordnung plausibel.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab

Für rekombinante Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate macht der pU Angaben für Damoctocog alfa pegol [12], Efanesoctocog alfa [13], Efmoroctocog alfa [14], Moroctocog alfa [15], Lonoctocog alfa [16], Octocog alfa (an den Beispielen Advate [17], Rekombinate [18] und Kovaltry [19]), Simoctocog alfa (am Beispiel Nuwiq) [20], Rurioctocog alfa pegol [21], Turoctocog alfa [22] und Turoctocog alfa pegol [23].

Für aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate macht der pU beispielhaft Angaben für 1 Präparat (Haemoctin) [24]. Es sind weitere Präparate verfügbar. Die Kosten können abweichen.

Der pU macht für die Wirkstoffe Emicizumab, Efmoroctocog alfa und Damoctocog alfa pegol und Turoctocog alfa Angaben zu allen verfügbaren Behandlungsschemata nach Fachinformationen [12,14,22,25]. Im Folgenden werden nur die jeweilige untere und obere Grenze dargestellt und bewertet. Zudem macht er für Marstacimab und für Emicizumab Angaben zur initialen Dosis und für die Folgejahre nach Fachinformation [1,25]. Im Folgenden werden nur die Angaben für die Folgejahre dargestellt und bewertet, da es sich bei Hämophilie A um eine chronische Erkrankung handelt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Marstacimab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,12-25].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,12-25].

Der Verbrauch der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für die männliche Bevölkerung aus dem Jahr 2021 (Erwachsene) bzw. 2017 (Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren) [7,26]. Er veranschlagt ein durchschnittliches

Körpergewicht pro Altersgruppe (12 bis < 18 Jahre: 47,6 kg bis 74,6 kg, Erwachsene: 85,8 kg). Dies ist nachvollziehbar.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten rechnet der pU für alle Wirkstoffe mit auf ganze Tage aufgerundete Behandlungsdauer bzw. ganzen Durchstechflaschen. Bei einer anteiligen Berechnung auf 1 Behandlungsjahr auf 1 Nachkommastelle gerundet ergibt sich entsprechend ein etwas niedrigerer Verbrauch.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Marstacimab geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025, der erstmaligen Listung, wieder. Der pU gibt einen Apothekenrabatt von 2,00 € an, allerdings ist zu dem Stand der Lauer-Taxe ein Rabatt von 1,77 € zu entnehmen. Die Kosten sind dementsprechend geringfügig unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2024 wieder.

Für das humanplasmatische Präparat (Haemoctin) der Wirkstärke 500 I.E. und 250 I.E. berücksichtigt der pU nicht den Festbetrag. Zudem veranschlagt der pU für alle Wirkstärken (1000 I.E., 500 I.E. und 250 I.E.) keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde, weswegen die Kosten überschätzt sind.

Darüber hinaus ist folgendes zu beachten: für Lonoctocog alfa steht für die Berechnung der Kosten der oberen Grenze für Erwachsene eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Stückelung (2-mal 2000 I.E. und 1-mal 250 I.E.) als die vom pU angesetzte Stückelung (18-mal 250 I.E.) zur Verfügung. Zudem ist auf folgendes hinzuweisen: für Turoctocog alfa, Efmoroctocog alfa sowie Lonoctocog alfa sind für Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene zum Teil zweckmäßigere, aber nicht wirtschaftlichere Stückelungen pro Gabe verfügbar: beispielsweise für Lonoctocog alfa an der oberen Grenze für Kinder und Jugendliche anstatt 15-mal 250 I.E. ist die Dosis inklusive Verwurf auch mit einer Stückelung von 1-mal 3000 I.E., 1-mal 500 I.E. und 1-mal 200 I.E. erreichbar.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,12-25] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Marstacimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 376 448,40 € bis 752 896,80 € für die Folgejahre. Sie bestehen nur aus Arzneimittelkosten,

die auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) und trotz des abweichenden Apothekenrabatts (siehe Abschnitt II 2.3) in einer plausiblen Größenordnung liegen. Bei einer anteiligen Berechnung auf 1 Behandlungsjahr auf 1 Nachkommastelle gerundet ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten aller Wirkstoffe der rekombinanten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, bis auf Lonoctocog alfa, auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage gerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Bei einer anteiligen Berechnung auf 1 Behandlungsjahr auf 1 Nachkommastelle gerundet ergeben sich teilweise entsprechend niedrigere Kosten.

Für Lonoctocog alfa ist die obere Grenze der Arzneimittelkosten für Erwachsene durch die Verfügbarkeit einer wirtschaftlicheren Stückelung überschätzt. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass für Turoctocog alfa, Efmoctocog alfa sowie Lonoctocog alfa zweckmäßigere, aber nicht wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen, die Kosten können entsprechend höher liegen.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten zum humanplasmatischen Präparat (Haemoctin) sind insgesamt aufgrund der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags überschätzt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Marstacimab	Patientinnen ^b und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, mit einer Routineprophylaxe von Blutungsepisoden mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	376 448,40–752 896,80 ^c	0	0	376 448,40–752 896,80 ^c	Die Arzneimittelkosten liegen auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) trotz des abweichenden Apothekenrabatts (siehe Abschnitt II 2.3) in einer plausiblen Größenordnung.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Monoklonaler Antikörper						
Emicizumab	Alter 12 bis < 18 Jahre	178 470,89–294 167,30 ^c	0	0	178 470,89–294 167,30 ^c	Die Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel.
	Erwachsene	314 997,02–334 577,34 ^c	0	0	314 997,02–334 577,34 ^c	
Rekombinanter Faktor VIII						
Damoctocog alfa pegol	Alter 12 bis < 18 Jahre	122 678,04–256 319,06	0	0	122 678,04–256 319,06	Die Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel.
	Erwachsene	216 709,58–298 486,78	0	0	216 709,58–298 486,78	
Efanesoctocog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	157 597,09–235 167,89	0	0	157 597,09–235 167,89	
	Erwachsene	267 849,28	0	0	267 849,28	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Efmoroctocog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	57 779,50–382 253,14	0	0	57 779,50–382 253,14	Die Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel.
	Erwachsene	104 840,41–440 032,64	0	0	104 840,41–440 032,64	
Morocotocog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	84 897,36–363 756,42	0	0	84 897,36–363 756,42	
	Erwachsene	147 465,06–428 639,07	0	0	147 465,06–428 639,07	
Lonoctocog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	66 169,40–371 371,80	0	0	66 169,40–371 371,80	Die obere Grenze der Arzneimittelkosten für Erwachsene ist überschätzt.
	Erwachsene	115 717,30–445 772,80	0	0	115 717,30–445 772,80	Die restlichen Angaben sind auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel.
Octocog alfa (Advate)	Alter 12 bis < 18 Jahre	90 829,00–389 407,53	0	0	90 829,00–389 407,53	Die Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel.
	Erwachsene	159 399,10–454 290,18	0	0	159 399,10–454 290,18	
Octocog alfa (Recombinate)	Alter 12 bis < 18 Jahre	90 829,00–407 986,00	0	0	90 829,00–407 986,00	
	Erwachsene	181 658,00–543 485,00	0	0	181 658,00–543 485,00	
Octocog alfa (Kovaltry)	Alter 12 bis < 18 Jahre	78 172,50–334 081,87	0	0	78 172,50–334 081,87	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
	Erwachsene	137 187,75–389 746,22	0	0	137 187,75–389 746,22	Die Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel.
Simoctocog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	84 897,36–363 756,42	0	0	84 897,36–363 756,42	
	Erwachsene	147 465,06–428 639,07	0	0	147 465,06–428 639,07	
Rurioctocog alfa pegol	Alter 12 bis < 18 Jahre	134 176,35–252 744,45	0	0	134 176,35–252 744,45	
	Erwachsene	231 979,90–297 991,00	0	0	231 979,90–297 991,00	
Turoctocog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	80 312,67–305 819,15	0	0	80 312,67–305 819,15	
	Erwachsene	145 450,40–361 278,72	0	0	145 450,40–361 278,72	
Turoctocog alfa pegol	Alter 12 bis < 18 Jahre	150 182,64–233 812,48	0	0	150 182,64–233 812,48	
	Erwachsene	265 096,16	0	0	265 096,16	
Plasmatischer Faktor VIII						
human-plasmatische Präparate ^d	Alter 12 bis < 18 Jahre	96 172,60–431 988,40	0	0	96 172,60–431 988,40	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt.
	Erwachsene	169 723,96–504 972,46	0	0	169 723,96–504 972,46	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. Der pU veranschlagt bei der Herleitung der Kosten das Gewicht männlicher Personen, da Hämophilie A nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft. c. Angabe bezieht sich auf Folgejahre d. Für aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-IX-Präparate macht der pU beispielhaft Angaben für 1 Präparat (Haemoctin). Es sind weitere Präparate verfügbar. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Marstacimab, da dies zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich sei. Er thematisiert Kontraindikationen und Patientenpräferenzen. Zudem gibt er an, dass eine Behandlung ausschließlich ambulant erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu den Studien B7841001, B7841002, B7841003, B7841005, B7841007, B7841008, B7841009 und B7841010. Der pU gibt für das vorliegende Anwendungsgebiet und die zugehörige Patientenpopulation über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0,0 % an. Diese Angabe ist nachvollziehbar.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) und Modul 4 A des Dossiers sowie den Studienregistern wurde keine weitere relevante Studie identifiziert.

Darüber hinaus sind die Studien B7841003 und B7841007 nicht zu berücksichtigen, da in diese Open-Label-Extensions-Studien ausschließlich Patientinnen und Patienten eingehen, die an den bereits herangezogenen klinischen Studien (B7841002 und B7841005) teilgenommen haben und somit bereits in der Berechnung berücksichtigt wurden.

Auch ohne Berücksichtigung dieser Studien beträgt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin 0,0 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Pfizer. Hymoviz 150 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 11.2024 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025138/hymoviz-r-150-mg-injektionsloesung>.
2. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2023. October [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf>.
3. Deutsches Hämophileregister. Jahresbericht 2022/2023 [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2022-2023.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar bis Oktober 2024. Stand: 20. Februar [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 (Quartalszahlen) [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnungen, Code: 12421-0002 (Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Variante-02 Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat [G2L2W2]) [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1708425489734#abreadcrumb>.
7. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.

8. Deutsches Hämophilieregister. FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophilieregister (DHR) [online]. 2024 [Zugriff: 19.11.2024]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-20-fags.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
9. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) vom 01. Juli 1998 (BGBl. I, S. 1752). Zuletzt geändert durch Art. 1a G v. 11.5.2023 I Nr. 123 [online]. 2023. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-26_emicizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Roche Pharma. Emicizumab (Hemlibra); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 09.04.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/#tab/dossier>.
12. Bayer. Fachinformation Jivi (Damoctocog alfa pegol) 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 06.2023.
13. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation ALTUVOCT (Efanesoctocog alfa) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 06.2024.
14. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation Elocta (Efmoctocog alfa). 01.2021.
15. Pfizer Europe. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa) 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze. 10.2020.
16. CSL Behring. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa) 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 500 I.E. / 3000 I.E. 06.2022.
17. Takeda Manufacturing Austria. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa) 2ml. 07.2022.
18. Takeda. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (Octocog alfa) (rekombinant) 1000. 05.2023.
19. Bayer. Fachinformation Kovaltry (Octocog alfa) 250 I.E. /500 I.E. /1000 I.E. /2000 I.E. /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 06.2022.
20. Octapharma. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa). 10.2022.
21. Baxalta Innovations. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol) 2ml. 07.2023.
22. Novo Nordisk. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa). 10.2020.
23. Novo Nordisk. Fachinformation Esperoct (Turoctocog alfa pegol). 09.2023.
24. Biotest Pharma. Fachinformation Haemoctin SDH 250/500/1000. 12.2022.

25. Roche Registration. Fachinformation Hemlibra. 02.2024.

26. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.