

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 01.06.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-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
Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit Faktor-IX-Inhibitoren ^b	- individualisierte Therapie^{c, d, e} unter Auswahl von - einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) - einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa - einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten - Concizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. c. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss gemäß G-BA grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Hemmkörper-Titers, der Blutungsereignisse, des Blutungsrisikos und der Verträglichkeit getroffen. e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren zu Concizumab zu folgen, in dem der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion), einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa und einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Im Unterschied dazu umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren Concizumab als zusätzliche Therapieoption. Die Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU 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 offene, nicht randomisierte Studie BASIS (B7841005) und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran.

In die Studie wurden gemäß Einschlusskriterien 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. Die Patientenpopulation in der Studie umfasste sowohl Patienten mit als auch ohne Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Inhibitoren. Die Studie umfasst eine 6-monatige nicht interventionelle Beobachtungsphase in der die Patienten die Therapiestrategie (entweder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten oder in Einzelfällen eine Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten), die sie vor Studieneinschluss erhielten, fortführten. An die Beobachtungsphase schloss eine 12-monatige aktive Behandlungsphase mit Marstacimab an.

Primärer Endpunkt der Studie ist die annualisierte Blutungsrate (ABR) für behandelte Blutungen. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

In Modul 4 B legt der pU Auswertungen der Studie BASIS in Form eines intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleichs einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten in der Beobachtungsphase (vorher) mit der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab (nachher) vor. Die Analysepopulation des pU umfasst Patienten mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten in der Beobachtungsphase, die die Beobachtungsphase abgeschlossen und mindestens 1 Dosis Marstacimab in der aktiven Behandlungsphase erhalten haben. Der pU zieht für seine Bewertung Auswertungen basierend auf Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B (n = 48) heran und begründet dies mit der geringen Anzahl der Patienten mit Hämophilie B (n = 8).

Studie BASIS für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Der pU legt einen intra-individuellen Vergleich der Beobachtungsphase mit der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab aus der Studie BASIS vor. Unabhängig von den methodischen Problemen, die mit einem solchen intra-individuellen Vergleich einhergehen, und unabhängig von der Frage, ob in der vorliegenden Situation ein intra-individueller Vergleich sachgerecht ist, ist in der vom pU für den Vergleich herangezogenen Beobachtungsphase der Studie BASIS die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie nicht abgebildet.

Während der Beobachtungsphase führten die Patienten ihre vor Studieneinschluss begonnene Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten fort. Mit Concizumab sowie Faktor-IX-Präparaten umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch 2 Optionen zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden, die in der Studie nicht zur Verfügung standen. Der pU begründet nicht, aufgrund welcher Kriterien eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat für die Patienten in der Studie die patientenindividuell geeignete Therapie darstellte.

Gemäß der World-Federation-of-Hemophilia(WFH)-Leitlinie „Guidelines for the Management of Hemophilia“ (Stand 2020) sind alle Formen der Prophylaxe einer Bedarfsbehandlung grundsätzlich vorzuziehen. Für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und schwerem Phänotyp wird daher eine langfristige Routineprophylaxe als Standardtherapie empfohlen.

Die in den vom pU vorgelegten Auswertungen berücksichtigten Patienten der Studie BASIS wiesen gemäß International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) alle eine schwere Erkrankung auf. Zudem traten unter der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei den Patienten in der Studie sowohl vor als auch nach Studieneinschluss im Schnitt mehr als 1 Blutung pro Monat auf. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie der Blutungshäufigkeit, ist entsprechend davon auszugehen, dass bei den Patienten in der Studie grundsätzlich die Indikation für eine Routineprophylaxe bestand.

Mit Concizumab steht mittlerweile eine Nicht-Faktor-Therapie zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und Faktor-IX-Inhibitoren ab 12 Jahren zur Verfügung, die unabhängig von Hemmkörper-Titern und dem vorangegangenen

Auftreten von allergischen / anaphylaktischen Reaktionen im Zusammenhang mit Faktor-IX-Präparaten eingesetzt werden kann. Vor dem Hintergrund, dass es sich sowohl bei Concizumab als auch bei Marstacimab um gegen den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) gerichtete Antikörper handelt, ist zudem davon auszugehen, dass Concizumab für die Patienten in der Studie grundsätzlich eine individuell geeignete Therapieoption dargestellt hätte. Gemäß WFH-Leitlinie ist des Weiteren, wenn auch nur eingeschränkt, gegebenenfalls auch eine Prophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten möglich. Für eine Abschätzung des Anteils der Patienten, für die diese Therapieoption infrage kommt, wären insbesondere Angaben zur Anzahl der Patienten ohne vorangegangene allergische Reaktionen auf Faktor IX in Kombination mit Angaben zu deren Hemmkörper-Titern erforderlich. Solche Angaben liegen für die Studie jedoch nicht vor. Daher ist nicht auszuschließen, dass eine Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten für einen Teil der Patienten ebenfalls eine individuell geeignete Therapieoption dargestellt hätte.

Insgesamt fand in der Beobachtungsphase der Studie BASIS keine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der verfügbaren Optionen zur Routineprophylaxe statt, stattdessen erhielten die Patienten eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Für die in die Studie BASIS eingeschlossenen Patienten ist jedoch davon auszugehen, dass grundsätzlich die Indikation für eine Routineprophylaxe bestand und eine Prophylaxe unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Optionen der Prophylaxe auch möglich gewesen wäre. Daher ermöglicht der vom pU vorgelegte intra-individuellen Vergleich der Beobachtungsphase mit der aktiven Behandlungsphase der Studie BASIS keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie.

Weiterer Kritikpunkt

Die vom pU vorgelegte Analysepopulation schließt zu einem relevanten Anteil Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Inhibitoren ein. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich von Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren u. a. darin, dass anaphylaktische Reaktionen auf Faktor-Präparate häufiger auftreten können. Darüber hinaus wäre für die in die Studie BASIS eingeschlossenen Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Inhibitoren ebenfalls eine Routineprophylaxe angezeigt gewesen. Auch dieser Patienten-Gruppe in der vom pU vorgelegten Analysepopulation stand im Rahmen der Studie jedoch ausschließlich eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten zur Verfügung.

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	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit Faktor-IX-Inhibitoren ^b	individualisierte Therapie ^{c, d, e} unter Auswahl von ▪ einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) ▪ einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa ▪ einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten ▪ Concizumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor-IX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. c. Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss gemäß G-BA grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Hemmkörper-Titers, der Blutungsereignisse, des Blutungsrisikos und der Verträglichkeit getroffen. e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.