

Marstacimab (Hämophilie B, mit Faktor-IX-Inhibitoren)

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. A larger, solid dark blue rectangle is overlaid on the bar, containing the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-56

Version: 1.0

Stand: 26.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2320

DOI: 10.60584/A26-56

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Marstacimab (Hämophilie B, mit Faktor-IX-Inhibitoren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.06.2026

Interne Projektnummer

A26-56

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-56>

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: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Marstacimab (Hämophilie B, mit Faktor-IX-Inhibitoren); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-56>.

Schlagwörter

Marstacimab, Hämophilie B, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung

Keywords

Marstacimab, Hemophilia B, 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

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Dorothee Ehlert
- Leonie Eilers
- Tatjana Hermanns
- Kirsten Janke
- Jaqueline Krüger
- Katrin Nink
- Max Oberste-Frielinghaus
- Min Ripoll

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 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

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 01.06.2026 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV 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 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.20
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.21

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.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Marstacimab	I.10
Tabelle 5: Marstacimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.18

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	annualisierte Blutungsrate
BU	Bethesda unit (Bethesda-Einheiten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
WFH	World-Federation-of-Hemophilia

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 [2] 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 Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium 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 25.03.2026)
- bibliografische Recherche zu Marstacimab (letzte Suche am 25.03.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Marstacimab (letzte Suche am 25.03.2026)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Marstacimab (letzte Suche am 25.03.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Marstacimab (letzte Suche am 16.06.2026), 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 nicht randomisierte Studie BASIS (B7841005) [3] und zieht diese für seine Bewertung des Zusatznutzens heran. Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Marstacimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden wird die Studie BASIS beschrieben und die Nichteignung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie BASIS

Die Studie BASIS ist eine offene, nicht randomisierte Phase-III-Studie, in die 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 ≤ 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. Für die Ableitung des Zusatznutzen zieht der pU

ausschließlich Ergebnisse auf Basis der Inhibitor-Kohorte heran, daher wird die Nicht-Inhibitor-Kohorte nachfolgend nicht weiter betrachtet.

In die Inhibitor-Kohorte wurden Patienten mit einem zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hohen Hemmkörper-Titer (≥ 5 Bethesda-Einheiten [BU]/ml) eingeschlossen oder Patienten mit einem niedrigen Hemmkörper-Titer (< 5 BU/ml) mit Refraktärität gegenüber Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparaten sowie einer Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Regeneration von weniger als 60 % des erwarteten Werts in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss. Im Einzelfall konnten auch Patienten an der Studie teilnehmen, bei denen in der Vergangenheit während einer Behandlung mit einem Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparat Hemmkörper nachgewiesen worden waren. Zudem mussten in den 6 Monaten vor Studieneintritt mindestens 6 (Hämophilie A) bzw. mindestens 4 (Hämophilie B) akute Blutungsepisoden (spontan oder traumatisch) aufgetreten sein, die eine Behandlung mit Bypassing-Präparaten erforderten.

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. Nach einer Anfangsdosis von 300 mg erfolgte eine wöchentliche Applikation von 150 mg Marstacimab entsprechend der Angaben in der Fachinformation [4]. Eine Erhöhung auf 300 mg war für Patienten, die die Kriterien für eine Dosisescalation erfüllten, nach 6 Monaten möglich.

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

Vom pU vorgelegte Auswertungen

In Modul 4 B legt der pU Auswertungen der Studie BASIS in Form eines intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleichs 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 ($n = 8$). Ergebnisse zur Teilpopulation der Patienten mit Hämophilie B stellt der pU in Modul 4 B des Dossiers ergänzend dar.

Studie BASIS für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Wie zuvor beschrieben, legt der pU Auswertungen der Studie BASIS in Form eines intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleichs einer Beobachtungsphase (vorher) mit der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab (nachher) vor. Unabhängig von den methodischen Problemen, die mit einem solchen intra-individuellen Vergleich einhergehen (siehe Diskussion zum Design der Studie BASIS in der Dossierbewertung zu Marstacimab bei Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren [5]), 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.

Der G-BA hat als Vergleichstherapie 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, einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten und Concizumab festgelegt. Die Therapieentscheidung sollte insbesondere unter Berücksichtigung des Hemmkörper-Titers, der Blutungsereignisse, des Blutungsrisikos und der Verträglichkeit getroffen werden.

Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten in der Beobachtungsphase der Studie BASIS

Während der Beobachtungsphase der Studie BASIS führten die Patienten ihre vor Studieneinschluss begonnene Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten fort. Mit Concizumab sowie Faktor-IX-Präparaten (rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen) umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch 2 Optionen zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden, die in der Studie nicht zur Verfügung standen. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Hemmkörper-Titers, der Blutungsereignisse, des Blutungsrisikos und der Verträglichkeit getroffen werden sollte. 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 (Faktorsubstitution unabhängig von der Dosierung oder mit Nicht-Faktor-Therapien) einer Bedarfsbehandlung grundsätzlich vorzuziehen [6]. Für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und schwerem Phänotyp wird daher eine langfristige Routineprophylaxe als Standardtherapie empfohlen. Ist eine Prophylaxe nicht möglich, erfolgt eine Bedarfsbehandlung bei akuten Blutungen, wodurch langfristige Folgen wie z. B. Gelenkschäden jedoch nicht verhindert werden können.

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. Aus den Angaben im Dossier geht zudem hervor, dass bei den Patienten mit Hämophilie B und einer Bedarfsbehandlung in der Beobachtungsphase (n = 10) in den 6 Monaten vor Studieneinschluss im Mittel 15 Blutungsepisoden auftraten, im Median waren es 8. In der Beobachtungsphase lag die ABR für behandelte Blutungen in der vom pU ausgewerteten Population der Patienten mit Hämophilie B (n = 8) bei einem Wert von knapp 24. Somit traten bei den Patienten unter einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten 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 [7], 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 alle Patienten in der aktiven Behandlungsphase Marstacimab erhalten haben und es sich sowohl bei Concizumab als auch bei Marstacimab um gegen den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) gerichtete Antikörper handelt [4,7], 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 [6]. 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 unabhängig von den

methodischen Problemen, die mit einem intra-individuellen Vergleich einhergehen, keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie.

Weiterer Kritikpunkt

Unabhängig davon, dass die Studie BASIS wie zuvor beschrieben nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Marstacimab geeignet ist, da kein Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorliegt, schließt die vom pU vorgelegte Analysepopulation zu einem relevanten Anteil Patienten mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Inhibitoren ein. Diese Patientenpopulation ist nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst und 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 [8]. Gemäß Leitlinie der WFH bestehen zudem erheblichen Unterschiede zwischen Hämophilie A und Hämophilie B hinsichtlich der Inzidenz von Inhibitoren, der Behandlung sowie des Ansprechens auf die Induktion immunologischer Toleranz und auf alternative hämostatische Wirkstoffe [6]. Darüber hinaus wäre für die in die Studie BASIS eingeschlossenen Patienten mit Hämophilie A mit Faktor-VIII-Inhibitoren ebenfalls eine Routineprophylaxe anstatt einer Bedarfsbehandlung angezeigt gewesen. Auch dieser Patientengruppe in der vom pU vorgelegten Analysepopulation stand im Rahmen der Studie jedoch ausschließlich eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten zur Verfügung.

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 Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit Faktor-IX-Inhibitoren liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich 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	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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Concizumab (Hämophilie B, ≥ 12 Jahre, mit Faktor-IX-Inhibitoren) [online]. 2025 [Zugriff: 27.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11979/2025-10-16_AM-RL-XII_Concizumab_D-1188_TrG.pdf.
3. Matino D, Acharya SS, Taylor CT et al. Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. Blood 2026; 147(9): 920-931. <https://doi.org/10.1182/blood.2025031065>.
4. Pfizer Pharma. Hymoviz 150 mg Injektionslösung [online]. 05.2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Marstacimab (Hämophilie B); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-17>.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition [online]. 2020. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>.
7. Novo Nordisk Pharma. Alhemo [online]. 08.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products [online]. 2024 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-2_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](marstacimab OR PF-06741086)

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. schwerwiegenden Infektionen, Sepsis, Trauma, Quetschungen und Krebs, könnte die Verstärkung der Entzündungsreaktion durch die gleichzeitige Hemmung des Tissue Factor

Pathway Inhibitor (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

Für Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 150 mg

Wird eine Dosis versäumt, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich, vor dem Tag der nächsten planmäßigen Dosis, nachzuholen. Anschließend ist das übliche wöchentliche Dosierungsschema mit Anwendung von 150 mg subkutan wieder aufzunehmen, entweder gemäß dem bisherigen Dosierungsschema oder gemäß einem neuen Schema, das auf dem Verabreichungsdatum der nachgeholten Dosis basiert.

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.

Für Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 300 mg

Werden eine oder mehrere Dosen versäumt, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich zu verabreichen. Anschließend ist das übliche wöchentliche Dosierungsschema mit Anwendung von 300 mg subkutan wieder aufzunehmen, entweder gemäß dem bisherigen Dosierungsschema oder gemäß einem neuen Schema, das auf dem Verabreichungsdatum der nachgeholten Dosis basiert.

Umstellung auf Hymravzi

Umstellung von einer prophylaktischen Faktorsubstitutionstherapie oder von Bypassing-Präparaten auf Hymravzi: Vor Beginn der Behandlung mit Hymravzi müssen die Patienten

die Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten (Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentrate) oder Bypassing-Präparaten (z. B. rekombinanter FVIIa [rFVIIa] oder aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat [aPCC]) absetzen. Die Behandlung mit Hymravzi kann jederzeit nach dem Absetzen der Gerinnungsfaktorkonzentrate oder der Bypassing-Präparate begonnen werden.

Umstellung von Nicht-Faktor-basierten Hämophilietherapien auf Hymravzi: Es liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien zur Umstellung von Patienten mit anderen 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) zuermöglichen, 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 oder Bypassing-Präparaten 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

Hymravzi 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 Hympavzi abgesetzt wurde.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen wird empfohlen, die Gabe von Hympavzi mindestens 7 Tage vor dem Eingriff zu unterbrechen und gemäß lokalem Behandlungsstandard eine Therapie mit einem Gerinnungsfaktorkonzentrat oder einem Bypassing-Präparat einzuleiten. Zudem sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko für eine Venenthrombose zu minimieren, das während des perioperativen Zeitraums erhöht sein kann. Leitlinien zur Dosierung bei Hämophilie-Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, sind der Fachinformation des entsprechenden Gerinnungsfaktorkonzentrats oder Bypassing-Präparats zu entnehmen. Bei der Wiederaufnahme der Behandlung mit Hympavzi ist der klinische Gesamtzustand des Patienten zu berücksichtigen, einschließlich des Vorliegens postoperativer thromboembolischer Risikofaktoren, der Anwendung anderer Hämostatika und Begleit Arzneimittel (siehe Abschnitt „Versäumte Dosis“ oben).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab bei Patienten unter laufender ITI ist nicht erwiesen, und es liegen keine Daten vor.

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. Arterielle und venöse thrombotische Ereignisse, einschließlich Embolien, wurden in klinischen Studien mit Marstacimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Ereignisse traten bei Personen mit multiplen Risikofaktoren für Thromboembolie auf. 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 bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf genetische prothrombotische Erkrankungen (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation), Patienten mit längeren Phasen der Immobilisation, Adipositas und Rauchen*
- Patienten mit aktuell bestehender, akuter schwerer Erkrankung mit erhöhter Gewebefaktor-Expression (z. B. schwere Infektion, Sepsis, Trauma, Quetschungen, Krebserkrankung)*
- Patienten, die im perioperativen Umfeld behandelt und/oder einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Im perioperativen Umfeld kann die gleichzeitige Anwendung von Hymravzi und anderen Hämostatika das Thromboserisiko möglicherweise erhöhen.*

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

Nutzen und Risiken der Anwendung von Hymravzi bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese, mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie 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 Hymravzi-Prophylaxe zu unterbrechen und eine Behandlung der Patienten nach klinischer Indikation einzuleiten.

Die Anwendung von Anti-TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)-Arzneimitteln, einschließlich Marstacimab, wurde mit der Entwicklung thromboembolischer

Komplikationen bei Patienten in Verbindung gebracht, die in unmittelbarem zeitlichen Abstand zusätzliche Hämostatika (d. h. sog. „Bypassing-Präparate“) erhielten. Bei der Verabreichung von Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparaten sowie Bypassing-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 oder Bypassing-Präparaten bei einem Patienten, der eine Hympavzi-Prophylaxe erhält, indiziert, wird die niedrigste wirksame Dosis entsprechend der Produktinformation empfohlen. Die Patienten sind im Hinblick auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse aufzuklären und zu überwachen. Bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse ist Hympavzi abzusetzen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten.

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen

Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparate oder Bypassing-Präparate (z. B. rFVIIa oder aPCC) 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 der Gerinnungsfaktorkonzentrate oder Bypassing-Präparate besprechen, die bei Bedarf während der Prophylaxe mit Hympavzi verwendet werden sollen.

Bei der Behandlung von Durchbruchblutungen mit Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparaten oder mit Bypassing-Präparaten wird die niedrigste wirksame Dosis gemäß der Fachinformation des Produkts empfohlen. Die Produktinformation des angewendeten Gerinnungsfaktorkonzentrats oder Bypassing-Präparats ist vom medizinischen Fachpersonal zu beachten. Für rFVIIa werden eine Höchstdosis von 90 µg/kg Körpergewicht pro Dosis und eine maximale Häufigkeit der Dosisgabe von alle 2 Stunden empfohlen. Für aPCC wird eine Höchstdosis von 100 Einheiten/kg Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden empfohlen.

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.

Einfluss von Marstacimab auf Gerinnungstests

In Standardgerinnungstests, einschließlich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) und Prothrombinzeit (Prothrombin Time), 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.

Präklinische pharmakodynamische In-vitro-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden durchgeführt und stützen die gleichzeitige Anwendung von Marstacimab und Bypassing-Präparaten (z. B. rFVIIa oder aPCC) zur Behandlung von Durchbruchblutungen. Die Kombination von Marstacimab mit rFVIIa oder aPCC (bei Hämophilie A- oder B-Plasma mit Inhibitoren) führte zu einer höheren Thrombinbildung als bei der alleinigen Behandlung mit Marstacimab, ohne dass die maximalen Thrombinkonzentrationen überschritten wurden, die bei nicht-hämophilem Plasma unter alleiniger Behandlung mit Marstacimab beobachtet wurden; in manchen Fällen lagen die Thrombinkonzentrationen innerhalb des für nicht-hämophiles, normales Plasma angegebenen Bereichs.

An Ratten mit normalen FVIII- und FIX-Werten durchgeführte präklinische pharmakodynamische In-vivo-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen stützen ebenfalls die gleichzeitige Anwendung von Marstacimab und rFVIIa bei einer maximalen klinischen Dosis von $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ oder aPCC bei einer maximalen klinischen Dosis von 100 Einheiten/kg zur Behandlung von Durchbruchblutungen. Bei Ratten mit normaler Hämostase wurde bei höheren rFVIIa-Dosen eine erhöhte Inzidenz und/oder ein höherer Schweregrad akuter Thromben/Embolien in der Lunge und an der Injektionsstelle beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Hinweise zur Anwendung von Gerinnungsfaktorkonzentraten oder Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Marstacimab erhalten, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

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. 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 Hymravzi erhalten, müssen während und für mindestens 1 Monat nach Absetzen der Behandlung mit Hymravzi 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 Hymravzi bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schadet oder ob es die Reproduktionsfähigkeit beeinflusst. Hymravzi 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 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.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Hypavzi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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 bis 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 B, 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 Patientinnen und 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.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.10
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.13
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.5 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPCC	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
DHR	Deutsches Hämophileregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FIX	Faktor IX
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
I.E.	Internationale Einheit
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hämophilie B stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Marstacimab im vorliegenden neu zugelassenen Anwendungsgebiet angewendet zur 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[F]-IX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren.

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

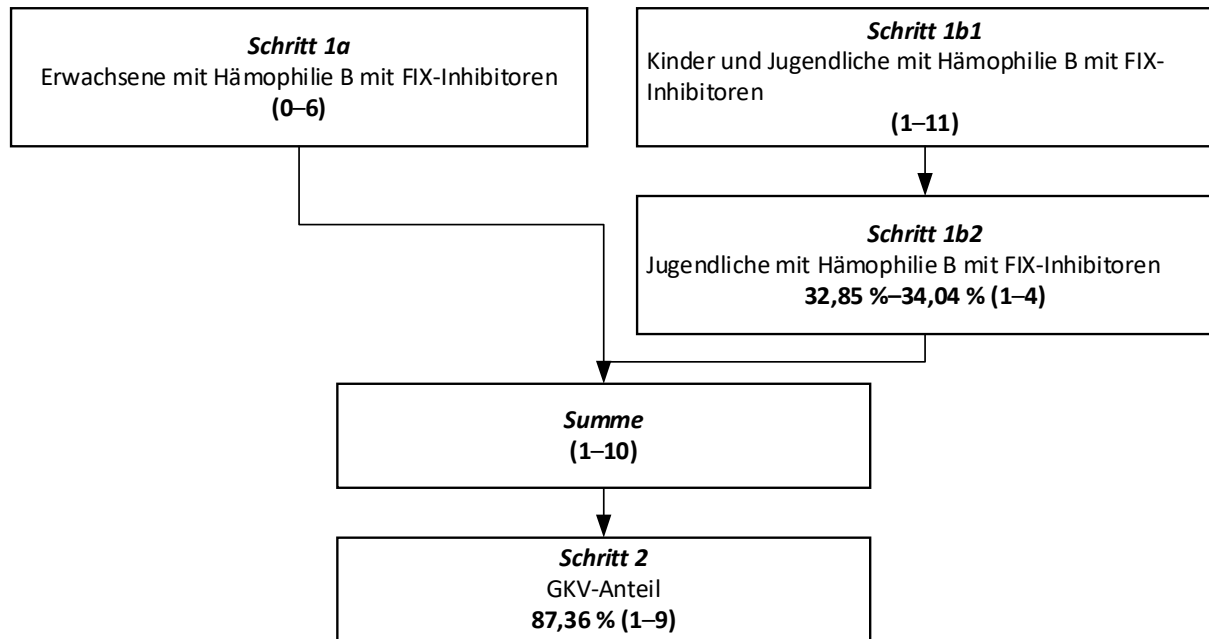
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass das Vorhandensein von Inhibitoren über einen längeren Zeitraum sowohl mit einer gesteigerten Morbidität als auch einer erhöhten Mortalität einhergeht. Zudem seien Therapiemöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit Inhibitoren begrenzt und zum Teil mit erheblichem Zeitaufwand verbunden, sodass weiterer medizinischer Bedarf an Therapien mit nicht intravenöser Darreichungsform und fester Dosierung bestehe.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
FIX: Faktor IX; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1a und 1b1: Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche mit Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren

Für die Bestimmung der Anzahl der Erwachsenen mit Hämophilie B und FIX-Inhibitoren greift der pU auf eine im Verfahren zu Concizumab gestellte Anfrage (Stand: September 2024) an das Deutsche Hämophileregister (DHR) [2] für die Jahre 2017 bis 2022 sowie zusätzlich auf den Bericht des DHR 2023/2024 (Stand: 20.11.2025) [3] für das Jahr 2023 zurück. Den Quellen entnimmt der pU Fallzahlen der gemeldeten Hämophilie-B-Erkrankten mit Inhibitoren [2,3] differenziert nach Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen. Anhand der Gesamtzahl der Erkrankten im jeweiligen Jahr bestimmt der pU das Jahr mit niedrigster Gesamtzahl als Untergrenze und das Jahr mit der höchsten Gesamtzahl als Obergrenze. Über diesen Weg bestimmt er für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren eine Spanne aus 1 Person (2020) und 17 Personen (2017). Somit stellt das Jahr 2020 die Untergrenze und 2017 die Obergrenze dar.

Anschließend entnimmt der pU den oben genannten Quellen [2,3] zum einen die Anzahl der Erwachsenen und zum anderen der Kinder und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren mit Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren und weist folgende Spannen aus:

- 0 bis 6 erwachsene Patientinnen und Patienten (Schritt 1a)
- 1 bis 11 minderjährige Patientinnen und Patienten (Schritt 1b1)

Schritt 1b2: Jugendliche mit Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren

Der pU geht bei der Herleitung der Zielpopulation davon aus, dass Hämophilie B nahezu ausschließlich Männer betrifft. Vor diesem Hintergrund sowie wegen der Zulassung von Marstacimab für Jugendliche ab 12 Jahren [1] und da die Quellen keine detaillierten Angaben zur Altersverteilung innerhalb der Erkrankung beinhalten, zieht der pU den männlichen Bevölkerungsstand für die Jahre 2017 und 2020 heran. Für das Jahr 2017 berechnet der pU einen Anteil von 34,04 % und für das Jahr 2020 einen Anteil von 32,85 % für männliche Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren an der deutschen männlichen Bevölkerung unter 18 Jahren [4].

Der pU überträgt diese Anteile auf Schritt 1b1 und berechnet eine Spanne von 1 bis 4 Jugendlichen mit Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren im Alter von 12 bis 17 Jahren.

Summe

In Summe über die Ergebnisse der Schritte 1a und 1b2 berechnet der pU eine Anzahl von 1 bis 10 Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und FIX-Inhibitoren ab einem Alter von 12 Jahren.

Schritt 2: GKV-Anteil

Unter Anwendung eines GKV-Anteils in Höhe von 87,36 % [5,6] gibt der pU abschließend eine Anzahl von 1 bis 9 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Trotz bestehender Unsicherheiten, auf die im Folgenden eingegangen wird, ist die vom pU angegebene Anzahl in der Größenordnung plausibel.

Zu Schritt 1b2: Jugendliche mit Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren

Der pU nimmt implizit an, dass der Anteil der Jugendlichen (≥ 12 Jahre) in der männlichen Bevölkerung unter 18 Jahren dem Anteil im DHR unter 18 Jahren entspricht. Es ist unklar, ob diese Annahme zutrifft.

Keine Einschränkung des Körpergewichts

Der pU berücksichtigt nicht die Gewichtseinschränkung (Körpergewicht ≥ 35 kg) gemäß Fachinformation [1]. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der von dieser Einschränkung betroffenen Patientinnen und Patienten sehr niedrig ist, da das durchschnittliche Körpergewicht bei männlichen Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 13 Jahre 47,6 kg beträgt [7].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Zur Einordnung wird auf das Verfahren zu Concizumab aus dem Jahr 2025 Bezug genommen. Das damalige Anwendungsgebiet wies keine Einschränkung des Körpergewichts auf, war ansonsten jedoch mit dem nun vorliegenden Anwendungsgebiet identisch. Im damaligen Dossier wurde eine Spanne von 1 bis 12 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet [2], welche als in der Größenordnung plausibel bewertet wurde [8].

Die Angabe zu den Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren (1 bis 9 Patientinnen und Patienten) liegt in einer ähnlichen Größenordnung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht in den nächsten 5 Jahren bis zum Jahr 2030 von einer gleichbleibenden Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

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 Bedarf an einer Routineprophylaxe von Blutungsepisoden mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren ^b	1–9	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FIX-substitutionspflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Marstacimab benannt:

- individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor(F)-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)
 - einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa
 - einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten
 - Concizumab

Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Hemmkörper-Titers, der Blutungsereignisse, des Blutungsrisikos und der Verträglichkeit getroffen.

Für Präparate mit Bypassing-Aktivität (mit FVIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) macht der pU Angaben für aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC). Aktuell ist FEIBA das einzige in Deutschland zugelassene Präparat [9].

Für rekombinante FIX-Präparate macht der pU Angaben für Albutrepenonacog alfa [10], Eftrenonacog alfa [11], Nonacog alfa [12], Nonacog beta pegol [13] und Nonacog gamma [14].

Für die aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparate macht der pU beispielhaft Angaben für 1 Präparat (Haemonine) [15]. Es sind weitere Präparate verfügbar. Die Kosten können abweichen.

Für Concizumab macht der pU keine Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten, sodass eine entsprechende Kommentierung in den folgenden Abschnitten entfällt.

Der pU macht für alle Wirkstoffe jeweils Angaben zu allen verfügbaren Behandlungsschemata laut Fachinformationen [1,9-16]. Für die Wirkstoffe der Routineprophylaxe wird im Folgenden nur die jeweilige untere und obere Grenze dargestellt und bewertet. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Bedarfsbehandlung patientenindividuell unterschiedlich ist.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten rechnet der pU für Marstacimab sowie für die Wirkstoffe der Routineprophylaxe mit auf ganze Tage aufgerundeter Behandlungsdauer bzw. ganzen Durchstechflaschen/Fertigpens/Fertigspritzen. Bei einer anteiligen Berechnung auf 1

Behandlungsjahr auf 1 Nachkommastelle gerundet ergibt sich entsprechend ein etwas niedrigerer Verbrauch.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Marstacimab entsprechen der Fachinformation [1]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Für den Verbrauch von Marstacimab macht der pU Angaben gemäß Fachinformation [1] für die empfohlene Dosis (1-mal wöchentliche Gabe von 150 mg) sowie für die mögliche erhöhte patientenindividuelle Dosis bei Patientinnen und Patienten mit unzureichender Kontrolle der Blutungsereignisse und mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg (1-mal wöchentliche Gabe von 300 mg). Abschnitt 5.1 der Fachinformation ist zu entnehmen, dass in der Inhibitor-Kohorte der Studie B7841005 bei 4 von 51 (ca. 8 %) Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B eine Dosiserhöhung von der Erhaltungsdosis (150 mg) auf 300 mg 1-mal wöchentlich vorgenommen wurde [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Verbrauch aller Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie richtet sich nach dem Körpergewicht. Angaben hierzu gewinnt der pU aus den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für die männliche Bevölkerung aus dem Jahr 2021 (17-Jährige und Erwachsene) bzw. 2017 (12-Jährige) [7,17,18]. Er veranschlagt ein durchschnittliches Körpergewicht von 85,8 kg für Erwachsene. Für Jugendliche bildet er eine Unter- und Obergrenze. Die Untergrenze bezieht sich auf das durchschnittliche Gewicht von 47,6 kg für 12-Jährige und die Obergrenze bezieht sich auf das durchschnittliche Gewicht von 74,6 kg für 17-Jährige. Dies ist nachvollziehbar.

Bedarfsbehandlung

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Gabe der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Bedarfsbehandlung entsprechen den Fachinformationen [9,16]. Der pU macht für aPCC [9] und Eptacog alfa [16] Angaben zu allen verfügbaren Behandlungsschemata nach den Fachinformationen, u. a. zu Gelenk-, Muskel- und Schleimhautblutungen sowie schweren Blutungen. Zur Dauer der Behandlung gibt er an, dass diese patientenindividuell in Abhängigkeit von Blutungsrate und Blutungsschwere sein können. Der pU trifft daher wirkstoffspezifisch literaturbasierte Annahmen bezüglich der jährlichen Blutungsrate unter der Berücksichtigung der Anzahl von Blutungsereignissen bzw. zur Erzielung einer Hämostase. Für aPCC greift der pU auf eine Studie von Antunes et al. zurück [19] und geht anhand dieser Studie davon aus, dass 25,3 jährliche Blutungen unter einer Bedarfsbehandlung mit aPCC als leichte Blutungen und 3,4 der jährlichen Blutungen als Schleimhautblutungen oder schwere Blutungen kategorisiert werden können. Für Eptacog alfa greift der pU auf 2 Studien (Shapiro et al. [20]

und Shima et al. [21]) zurück und berücksichtigt für leichte Blutungen 21,2 Behandlungen mit Eptacog alfa pro Patientin oder Patient pro Jahr und für schwere Blutungen 2,8 Behandlungen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Dauer und Verbrauch einer Bedarfsbehandlung patienten-individuell unterschiedlich sind und daher von den Angaben des pU abweichen können.

Routineprophylaxe

Der pU geht für alle Wirkstoffe der Routineprophylaxe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Der pU berechnet den Verbrauch pro Gabe einschließlich Verwurf. Dies ist aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der FIX-Präparate nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den unteren Grenzen des Jahresverbrauchs der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Routineprophylaxe entsprechen den Fachinformationen [10-15].

Für die oberen Grenzen gibt der pU an, dass bei Patientinnen und Patienten mit Inhibitoren zu beachten ist, dass diese die Wirkung des FIX beeinträchtigen oder neutralisieren können und eine höhere zu verabreichende Dosis erforderlich ist [22]. Daher multipliziert er auf Basis von 2 Publikationen zu Inhibitoren bei Hämophilie [23,24] die höchste in der jeweiligen Fachinformation quantifizierte Dosis mit dem Faktor 3. Dieses Vorgehen ist auf Grundlage der angegebenen Publikationen nur bedingt nachvollziehbar [23,24]. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Publikation von Carcao und Goudemand [23] nicht auf eine Routineprophylaxe bezieht. Darüber hinaus lässt sich der Publikation von Meeks und Batsuli [24] die Multiplikation mit dem Faktor 3 nicht entnehmen. Gemäß den Fachinformationen richten sich Dosierung und Dauer der Routineprophylaxe nach weiteren patientenindividuellen Faktoren wie den erzielten FIX-Spiegeln und dem Alter der Patientin bzw. des Patienten [10-15]. Für die obere Grenze kann die Dosierung dementsprechend von den Angaben des pU abweichen.

Für die untere Grenze von Albutrepenonacog alfa berücksichtigt der pU eine Gabe von 35 Internationalen Einheiten (I.E.)/kg Körpergewicht alle 7 Tage. Dies ist nachvollziehbar, da das übliche Dosierungsintervall gemäß Fachinformation [10] 35 bis 50 I.E./kg Körpergewicht alle 7 Tage beträgt. Manche Patientinnen und Patienten, die auf dieses Therapieschema gut eingestellt sind, können mit bis zu 75 I.E./kg Körpergewicht in einem Intervall von 10 oder 14 Tagen behandelt werden. Für die obere Grenze berücksichtigt der pU daher eine Gabe von 75 I.E./kg Körpergewicht (vor Multiplikation mit dem Faktor 3, siehe vorherigen Absatz) alle 10 Tage.

Für die untere Grenze von Eftrenonacog alfa ermittelt der pU für Jugendliche ab 12 Jahren den niedrigsten Verbrauch bei einer Gabe von 50 I.E./kg Körpergewicht alle 7 Tage und für Erwachsene den niedrigsten Verbrauch bei einer Gabe von 100 I.E./kg Körpergewicht alle 14 Tage. Beide Dosierungen werden in der Fachinformation als empfohlenes Behandlungsregime

zu Beginn genannt, wobei die Dosierung von 100 I.E./kg Körpergewicht alle 14 Tage auf der Angabe basiert, dass einige Patientinnen und Patienten, die mit dem Behandlungsregime mit 10-tägigem Intervall gut eingestellt sind, möglicherweise in einem Intervall von 14 oder mehr Tagen behandelt werden können [11]. Für die obere Grenze berücksichtigt der pU das für 100 I.E./kg Körpergewicht genannte entsprechend kürzere 10-tägige Intervall (vor Multiplikation der 100 I.E./kg Körpergewicht mit dem Faktor 3, siehe oben), wobei der Fachinformation zusätzlich zu entnehmen ist, dass das Dosierungsintervall an das Ansprechen der Patientin oder des Patienten angepasst wird.

Laut Fachinformationen können für die folgenden Wirkstoffe der Routineprophylaxe Anpassungen des Dosierungsintervalls in Betracht gezogen werden: Für Albutrepenonacog alfa [10], Nonacog alfa [12] und Haemonine [15] können in einigen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patientinnen und Patienten, kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Für Albutrepenonacog alfa [10] kann darüber hinaus gemäß Fachinformation [10] bei Patientinnen und Patienten > 18 Jahren eine Verlängerung des Behandlungsintervalls in Betracht gezogen werden. Für Nonacog beta pegol [13] können Anpassungen der Dosis und des Verabreichungsintervalls basierend auf erzielten FIX-Spiegeln und individueller Blutungsneigung in Betracht gezogen werden. Für Nonacog gamma [14] können in manchen Fällen, abhängig von Pharmakokinetik, Alter, Blutungsphänotyp und körperlicher Aktivität der einzelnen Patientin oder des einzelnen Patienten, kürzere Abstände zwischen den Infusionen oder höhere Dosen erforderlich sein. Daher kann der Jahresverbrauch in den genannten Fällen abweichen.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Marstacimab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2026 wieder.

Für die aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparate stehen wirtschaftlichere Präparate (z. B. AlphaNine) zur Verfügung.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Den Fachinformationen von Marstacimab [1] und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [9-16] sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen. Für die rekombinanten und humanplasmatischen FIX-Präparate setzt der pU allerdings Leistungen für eine Immuntoleranzinduktion nach Bonn-Protokoll an und gibt hierfür gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) die Ziffern 32218 sowie 13491 an und legt eine ambulante Betreuung (Ziffer 01500) zugrunde [25]. Die zugehörigen Kosten sind nicht anzusetzen, da sich die Immuntoleranzinduktion nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aus den Fachinformationen ergibt [10-15].

II 2.4 Jahrestherapiekosten 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 (mehrseitige 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	Jahrestherapiekosten 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 Bedarf an einer Routineprophylaxe von Blutungsepisoden mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	376 460,59–752 921,18	0	0	376 460,59–752 921,18	Die Jahrestherapiekosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer plausibel. Bei einer anteiligen Berechnung auf 1 Behandlungsjahr auf 1 Nachkommastelle gerundet ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten.
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c						
Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit FVIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)						
aktiviertes Prothrombin-komplex-Konzentrat	Alter 12 bis < 18 Jahre	72 396,32–845 002,08 ^d	0	0	72 396,32–845 002,08 ^d	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich und können daher von den Angaben des pU abweichen.
	Erwachsene	130 174,24–916 266,78 ^d	0	0	130 174,24–916 266,78 ^d	
Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa						
Eptacog alfa ^e	Alter 12 bis < 18 Jahre	228 236,36–2 451 321,60 ^d	0	0	228 236,36–2 451 321,60 ^d	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich und können daher von den Angaben des pU abweichen.
	Erwachsene	368 090,36–2 810 871,84 ^d	0	0	368 090,36–2 810 871,84 ^d	

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
Routineprophylaxe mit rekombinanten FIX-Präparaten						
Albutrepenonacog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	157 617,23–1 039 654,12 ^f	38 683,78	0	196 301,01–1 078 337,90 ^f	Für die untere Grenze sind die Arzneimittelkosten auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer plausibel. Bei einer anteiligen Berechnung auf 1 Behandlungsjahr auf 1 Nachkommastelle gerundet ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten. Die obere Grenze kann von den Angaben des pU abweichen, welche auf der höchsten in der jeweiligen Fachinformation quantifizierten Dosis multipliziert mit dem Faktor 3 basieren. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
	Erwachsene	288 461,51–1 139 036,25 ^f	38 683,78	0	327 145,29–1 177 720,03 ^f	
Eftrenonacog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	144 325,36–896 274,31 ^g	38 683,78	0	183 009,14–934 958,09 ^g	
	Erwachsene	255 241,26–1 026 008,15 ^h	38 683,78	0	293 925,04–1 064 691,93 ^h	
Nonacog alfa	Alter 12 bis < 18 Jahre	190 805,24–1 128 378,00	38 683,78	0	229 489,02–1 167 061,78	
	Erwachsene	332 480,64–1 321 529,62	38 683,78	0	371 164,42–1 360 213,40	
Nonacog beta pegol	Alter 12 bis < 18 Jahre	184 665,78–826 555,14	38 683,78	0	223 349,56–865 238,92	
	Erwachsene	322 968,75–967 819,22	38 683,78	0	361 652,53–1 006 503,00	
Nonacog gamma	Alter 12 bis < 18 Jahre	200 997,92–1 789 227,60	38 683,78	0	239 681,70–1 827 911,38	
	Erwachsene	350 401,32–2 050 262,46	38 683,78	0	389 085,10–2 088 946,24	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige 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
Routineprophylaxe mit aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparaten						
human-plasmatisches Präparat ⁱ	Alter 12 bis < 18 Jahre	98 515,44–1 175 760,36	38 683,78	0	137 199,22–1 214 444,14	Für die untere Grenze sind die Arzneimittelkosten auf Grundlage der vom pU angesetzten auf ganze Tage aufgerundeten Behandlungsdauer plausibel. Bei einer anteiligen Berechnung auf 1 Behandlungsjahr auf 1 Nachkommastelle gerundet ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten. Es ist darauf hinzuweisen, dass wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung stehen. Die obere Grenze kann von den Angaben des pU abweichen, welche auf der höchsten in der jeweiligen Fachinformation quantifizierten Dosis multipliziert mit dem Faktor 3 basieren. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht anzusetzen.
	Erwachsene	197 030,88–1 372 301,14	38 683,78	0	235 714,66–1 410 984,92	
Concizumab						
Concizumab	Alter 12 bis < 18 Jahre	keine Angaben				-
	Erwachsene					

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 B nahezu ausschließlich männliche Personen betrifft. c. Individualisierte Therapie unter Auswahl der aufgeführten Therapien. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Hemmkörpertiters, der Blutungsereignisse, des Blutungsrisikos und der Verträglichkeit getroffen. d. Dargestellt sind die jeweiligen oberen und unteren Grenzen über alle Blutungsereignisse. e. Eptacog alfa ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörper gegen Blutgerinnungs-FVIII oder -FIX > 5 Bethesda-Einheiten. f. Die untere Grenze basiert auf dem Behandlungsmodus 35 I.E./kg KG alle 7 Tage und die obere Grenze auf dem Behandlungsmodus 75 I.E./kg KG multipliziert mit dem Faktor 3 (225 I.E./kg KG) alle 10 Tage. g. Die untere Grenze basiert auf dem Behandlungsmodus 50 I.E./kg KG alle 7 Tage und die obere Grenze auf dem Behandlungsmodus 100 I.E./kg KG multipliziert mit dem Faktor 3 (300 I.E./kg KG) alle 10 Tage. h. Die untere Grenze basiert auf dem Behandlungsmodus 100 I.E./kg KG alle 14 Tage und die obere Grenze auf dem Behandlungsmodus 100 I.E./kg KG multipliziert mit dem Faktor 3 (300 I.E./kg KG) alle 10 Tage. i. Für aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate macht der pU beispielhaft Angaben für 1 Präparat (Haemonine). Es sind weitere Präparate verfügbar. Die Kosten können abweichen. FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; KG: Körpergewicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

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

II 3 Literatur

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

1. Pfizer Pharma. Hymovzi 150 mg Injektionslösung [online]. 05.2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Novo Nordisk Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Concizumab (Alhemo); Modul 3 B - Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einer Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren [online]. 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8675/2025_05_01_Modul3B_Concizumab.pdf.
3. Deutsches Hämophileregister. Jahresbericht 2023/24 [online]. 2025. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2023-2024.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
4. Destatis. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. 2026. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0006>.
5. Destatis. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025 Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar - Dezember 2025 [online]. 2026. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2025.pdf.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Concizumab (Hämophilie B); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-56>.
9. Takeda. FEIBA 500 E./1000 E./2500 E. konzentriert Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. CSL Behring. IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 09.2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Swedish Orphan Biovitrum. Alprolix [online]. 04.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Pfizer Pharma. BeneFIX 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Novo Nordisk Pharma. Refixia [online]. 09.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Takeda. RIXUBIS [online]. 07.2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Biotest Pharma. Haemonine 500/1000 [online]. 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Novo Nordisk Pharma. NovoSeven 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg [online]. 01.2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2021.
18. Destatis. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße nach Altersgruppen: Männer. 2023.
19. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014; 20(1): 65-72. <https://doi.org/10.1111/hae.12246>.
20. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood 2019; 134(22): 1973-1982. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001542>.
21. Shima M. Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven, in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders. Ann Hematol 2024; 103(8): 2647-2658. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05287-2>.
22. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia 2018; 24(2): 186-197. <https://doi.org/10.1111/hae.13424>.
23. Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in Hemophilia: A Primer [online]. 2018. URL: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1122.pdf>.
24. Meeks SL, Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. Hematology 2016; 2016(1): 657-662. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.657>.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Der Einheitliche Bewertungsmaßstab EBM 2026/Q1 [online]. 2026. URL: <https://ebm.kbv.de/>.