

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Marstacimab Hymravzi[®]

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 B

*Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten
ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht
von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B
(angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne
Faktor IX-Inhibitoren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management- Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	100
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie entsprechend ISTH.....	19
Tabelle 3-2: Definitionen der Ersatztherapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten	21
Tabelle 3-3: Anzahl der Betroffenen mit Hämophilie B nach Schweregrad für das Jahr 2022	29
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-5: Herleitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten und GKV- Patienten in der Zielpopulation für Marstacimab.....	31
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der Hämophilie B	35
Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in den Jahren 2025-2030 in Deutschland.....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Erwachsene Patienten	54
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre.....	57
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Erwachsene Patienten	75
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre ..	78
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken gemäß EU-RMP	95
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	96
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	98

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vererbung der Hämophilie	15
Abbildung 3-2: Kaskadenmodell der Blutgerinnung	16
Abbildung 3-3: Fluktuationen der FIX-Aktivität unter Prophylaxe-Behandlung	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated Partial Thromboplastin Time)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
COVID	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
COX	Cyclooxygenase
CSA	Chromogener Gerinnungstest (Chromogenic Substrate Assay)
CTIS	Clinical Trials Information System
CVAD	Zentraler Venenzugang (Central Venous Access Device)
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V.
DHR	Deutsches Hämophileregister
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie (Disseminated Intravascular Coagulation)
DNA	Desoxyribonukleionsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHL	Verlängerte Halbwertszeit (Extended Half Life)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FV	Blutgerinnungsfaktor V, Faktor V
FVa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor V, aktivierter Faktor V
FVII	Blutgerinnungsfaktor VII, Faktor VII
FVIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII, aktivierter Faktor VII
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII, Faktor VIII
FVIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VIII, aktivierter Faktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX
FIXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor IX, aktivierter Faktor IX
FX	Blutgerinnungsfaktor X, Faktor X
FXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor X, aktivierter Faktor X

Abkürzung	Bedeutung
FXI	Blutgerinnungsfaktor XI, Faktor XI
FXIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XI, aktivierter Faktor XI
FXII	Blutgerinnungsfaktor XII, Faktor XII
FXIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XII, aktivierter Faktor XII
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII, Faktor XIII
FXIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XIII, aktivierter Faktor XIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung e.V.
ICH	Intrakranielle Blutungen (Intracranial Haemorrhage)
I.E	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
IgG1-Lambda	Immunglobulin G1-Lambda (Immunglobulin gamma-1 with lambda light chains)
IGH	Interessengemeinschaft Hämophile e.V.
INR	Internationales normiertes Verhältnis (International Normalized Ratio)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
LPI/LPFV	Letzter eingeschlossener Patient (Last Patient In/Last Patient First Visit)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
mAk	Monoklonaler Antikörper
N	Anzahl Patienten
NCT	Nationale klinische Studien (National Clinical Trial)
NSAID	Nicht-steroidale Antirheumatika (Non-steroidal Anti-inflammatory Drug)
OSA	Einstufentest (One-Stage Clotting Assay)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
pdFIX	humanes Plasma-Faktor-IX-Präparat/plasmatischer Faktor IX (plasma derived FIX)

Abkürzung	Bedeutung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PT	Prothrombinzeit (Prothrombin Time)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
rFIX	Rekombinanter Faktor IX
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	Statistical Analysis Plan
s.c.	Subkutan (Subcutaneous)
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL	Standard-Halbwertszeit (Standard Half Life)
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
WFH	Weltverband der Hämophilie (World Federation of Hemophilia)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Marstacimab wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in diesem Anwendungsgebiet ist eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparaten.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 12. Juni 2024 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt (Vorgangsnummer 2024-B-087). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA in Bezugnahme auf das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet

von Marstacimab für die Hämophilie B, auf die sich das Modul 3B bezieht, folgende zVT fest (2).

- eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparaten.

Der G-BA setzt voraus, dass es sich bei der Patientenpopulation¹ in der vorliegenden Indikation um Faktor IX (FIX) substituionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zVT (2).

Die Pfizer Pharma GmbH folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation von Marstacimab und die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12. Juni 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-087) verwendet (1, 2).

¹ Da von einer Hämophilie-Erkrankung fast ausschließlich Männer betroffen sind, wird in dem vorliegenden Dossier bei personenbezogenen Begriffen primär die maskuline Form verwendet. Dies soll nicht als Wertung verstanden werden; grundsätzlich ist im Sinne der Gleichbehandlung eine genderneutrale bzw. gendersensible Schreibweise zu bevorzugen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation Hymfavzi® (Marstacimab) Stand: 19. November 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-087 Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B. 30. Juli 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Hämophilie ist eine X-gonosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren gekennzeichnet ist (1). Es handelt sich um eine chronische Erkrankung. Die bekanntesten Formen sind die Hämophilie A und B. Die Symptome bei Hämophilie A und B sind unabhängig vom Alter des Patienten grundsätzlich die gleichen. Wiederholte Einblutungen in Muskeln, Gewebe und Gelenke sind die Hauptsymptome bei Hämophilie-Patienten. Blutungen können entweder spontan – ohne erkennbare Ursache – oder traumabedingt auftreten. Maßgeblich für das Krankheitsbild und die Schwere der Erkrankung ist die Restgerinnungsaktivität des entsprechenden Gerinnungsfaktors (2). Je nach Restgerinnungsaktivität wird in folgende drei Schweregrade der Hämophilie-Erkrankung unterschieden: mild (> 5 - < 40 % des Normalwertes), mittelschwer (1-5 % des Normalwertes) und schwer (< 1 % des Normalwertes) (2, 3). Bei schwerer Hämophilie kommt es häufig zu spontanen Blutungen in das Muskelgewebe und die Gelenke, aber auch Weichteilblutungen und intrakranielle Blutungen (Intracranial Haemorrhage, ICH) sind ein wesentlicher Bestandteil des klinischen Bildes (1, 4). Klinisch können die Hämophilie A und B kaum voneinander unterschieden werden und die Diagnose muss durch spezifische Faktor-Assays sowie mittels genetischer Diagnostik erfolgen. Dabei wird unterschieden, ob ein Faktor VIII (FVIII)-Mangel (Hämophilie A) oder ein Faktor IX (FIX)-Mangel (Hämophilie B) vorliegt (4, 5).

Bei der im hier behandelten Anwendungsgebiet im Mittelpunkt stehenden Hämophilie B betrifft die angeborene Blutgerinnungsstörung den Mangel an Blutgerinnungsfaktor IX (Faktor IX, FIX, früher auch Christmas-Faktor) bedingt durch eine pathogene Variation des FIX-Gens (F9) (1, 4). In der Mehrheit der Fälle ist die Hämophilie ererbt, in ca. 30 % der Fälle kann die Hämophilie jedoch auch die Folge einer Spontanmutation in der Keimbahn ohne familiäre Vorgeschichte sein (4, 6). Durch die X-gonosomal rezessive Vererbung der Gerinnungsstörung betrifft die Erkrankung fast ausschließlich Männer, Frauen sind meist nur Trägerinnen der Mutation (siehe Abbildung 3-1) (1). Der Weltverband der Hämophilie (*World Federation of Hemophilia*, WFH) erfasste beispielsweise für das Jahr 2023 insgesamt

37.385 Hämophilie B-Fälle mit einem Anteil an Jungen und Männern von 88 % und einem Anteil an Mädchen und Frauen von 6 % (6 % ohne Angabe)² (7).

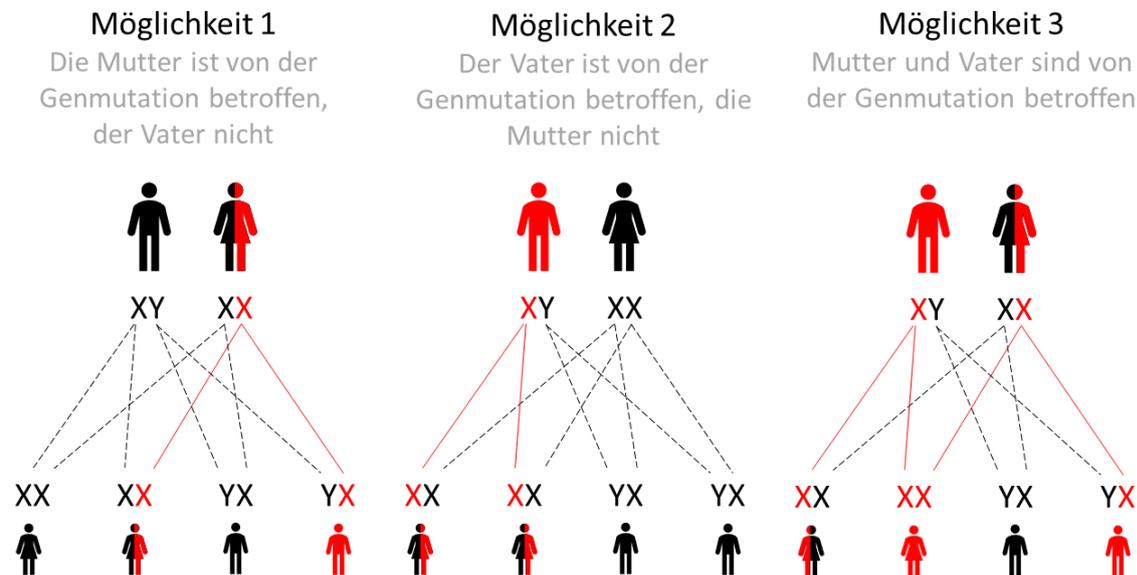


Abbildung 3-1: Vererbung der Hämophilie

Möglichkeit 1): Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass 50 % der männlichen Nachkommen Hämophilie haben werden und 50 % der weiblichen Nachkommen Trägerinnen der Hämophilie sind.

Möglichkeit 2): Keiner der männlichen Nachkommen wird Hämophilie haben und alle weiblichen Nachkommen werden Trägerinnen der Hämophilie sein.

Möglichkeit 3): Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass 50 % der männlichen Nachkommen Hämophilie haben werden. Bei den weiblichen Nachkommen besteht die Wahrscheinlichkeit, dass alle weiblichen Nachkommen Trägerinnen der Hämophilie sind und 50 % der weiblichen Nachkommen Hämophilie haben werden.

Quelle: Adaptiert nach (8)

Weibliche Trägerinnen bleiben meist asymptomatisch oder zeigen einen milden Verlauf (1). Jedoch können Frauen und Mädchen ebenso unter übermäßigen und behandlungsbedürftigen Blutungen leiden, vor allem wenn sie in eine der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: Homozygotie (zwei identische Hämophilie B Allele), Compound-Heterozygotie (zwei verschiedene Hämophilie-Allele), Hemizygotie (ein Hämophilie-Allel und kein normales Allel) (5, 9).

Hintergrund Blutgerinnung

Das Blut und der Blutkreislauf erfüllen vielfältige und lebenswichtige Aufgaben. Es werden Organe und Gewebe auf der einen Seite mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und auf der

² Die prozentualen Angaben summieren sich nicht auf 100 % auf, da nicht von allen Ländern eine Geschlechterverteilung übermittelt wurde (7).

anderen Seite werden „Abfallprodukte“ wie z. B. Kohlendioxid über das Blut entsorgt. Um dieses geschlossene und unter hohem Druck stehende System nach einer Blutgefäßverletzung aufrechterhalten zu können, bedarf es Mechanismen, welche die Integrität des Blutkreislaufs sicherstellen. Der Mechanismus der Blutgerinnung folgt einer Kaskade von Ereignissen, die zu einer Hämostase führen, also dem Stillstand einer Blutung. Die klassische Kaskade der Blutgerinnung (siehe Abbildung 3-2) besteht aus einem intrinsischen und extrinsischen Weg und wird auch als „Kaskadenmodell“ bezeichnet (detaillierte Beschreibung siehe Modul 2).

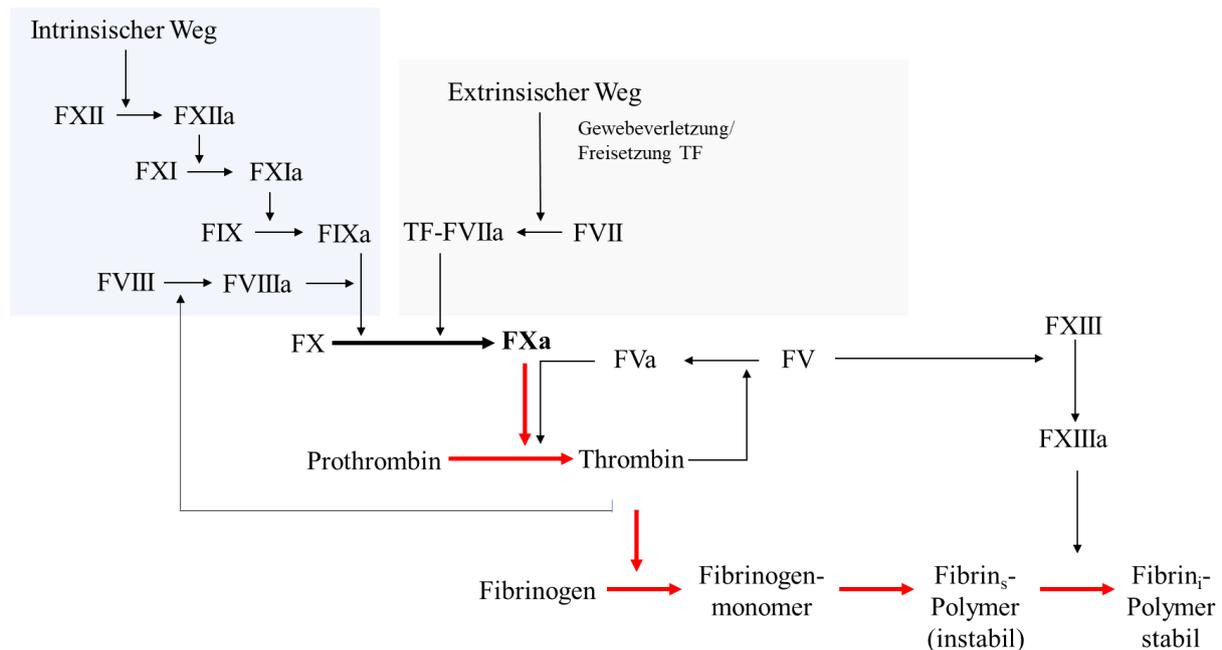


Abbildung 3-2: Kaskadenmodell der Blutgerinnung

FV: Faktor V; FVa: aktivierter Faktor V; FVII: Faktor VII; FVIIa: aktivierter Faktor VII; FVIII: Faktor VIII; FVIIIa: aktivierter Faktor VIII; FIX: Faktor IX; FIXa: aktivierter Faktor IX; FX: Faktor X; FXa: aktivierter Faktor X; FXI: Faktor XI; FXIa: aktivierter Faktor XI; FXII: Faktor XII; FXIIa: aktivierter Faktor XII; FXIII: Faktor XIII; FXIIIa: aktivierter Faktor XIII; TF: *Tissue Factor*

Quelle: Adaptiert nach (10)

Beide Wege haben jeweils einen unterschiedlichen Ursprung, laufen aber mit der Aktivierung von Blutgerinnungsfaktor X (Faktor X, FX) zu einem gemeinsamen Weg zusammen und führen zur Erzeugung von Thrombin und einer anschließenden Umwandlung des löslichen Plasmaproteins Fibrinogen in ein unlösliches Fibrinnetz. Gemeinsam mit Thrombozyten führt dies dazu, dass die verletzte Gefäßwand verschlossen und die Blutung gestillt wird (11-16).

Obwohl das klassische Kaskadenmodell zwei getrennte Wege der Blutgerinnung vorschlägt, weiß man heute, dass im intrinsischen Weg die Serinprotease FIX und der Kofaktor VIII von zentraler Bedeutung für die Ausbildung des Fibrinnetzes und somit essenziell für Blutstillung sind. Der relativ schnelle extrinsische Aktivierungsweg spielt ebenfalls eine wichtige Rolle und wird nach der Aktivierung von FX zu FXa über einen negativen Feedback-Loop reguliert. So muss die über den extrinsischen Weg induzierte Aktivierung von FX weiter durch die

Aktivierung von FIX und FVIII verstärkt werden, damit die Gerinnungskaskade zu Ende geführt und die Blutung gestoppt werden kann. Ein Mangel an FVIII oder FIX führt entsprechend zu stärkeren Blutungen, da die Thrombinbildung und die damit einhergehende Fibrinumwandlung verzögert wird und kein stabiles Fibrinnetzwerk ausgebildet werden kann (5).

Um eine übermäßige Blutgerinnung, allgemein als Thrombose bekannt, zu verhindern erfolgt auf jeder Ebene der Kaskade eine Regulierung des Gerinnungsprozesses. Dieser kann sowohl enzymatisch, z. B. durch Antithrombin, als auch durch Modulation der Aktivität der Kofaktoren geschehen. Antithrombin reguliert die proteolytische Aktivität gerinnungsfördernder Proteasen sowohl des intrinsischen als auch des extrinsischen Weges, wobei seine primären Ziele jedoch Thrombin und die Faktoren Xa und IXa zu sein scheinen (17). Ein weiterer zentraler regulatorischer Mechanismus läuft über den „*Tissue Factor Pathway Inhibitor*“ (TFPI). TFPI wirkt innerhalb des extrinsischen Weges als primärer Inhibitor des Komplexes aus dem *Tissue Factor* (TF) und seinem Liganden, dem aktivierten Blutgerinnungsfaktor VIIa (FVIIa) (14, 16). Durch die Bindung von TFPI an das aktive Zentrum von FVIIa hemmt TFPI indirekt auch die Aktivierung von FX zu FXa (13, 18, 19), welche ein wesentlicher Schritt bei der Bildung von Thrombin und der anschließenden Umwandlung von Fibrinogen in unlösliches Fibrin ist (13, 14, 16). TFPI blockiert somit die Einleitung der Gerinnung in den frühen Phasen der Thrombinbildung (20).

Weitere modulierende Faktoren sind z. B. das Protein C Antikoagulant System, welches FVIIIa und FVa inaktiviert (21). Es gibt noch weitere fibrinolytische und antithrombotische Eigenschaften, welche zur Aufrechterhaltung des Blutflusses beitragen, wie die Hemmung der Thrombozyten oder die Hemmung des Gewebefaktor-Wegs (22). Abgesehen von FVIII, welcher durch das vaskuläre Endothelium erzeugt wird, werden die meisten Bestandteile für die Blutgerinnung durch die Leber bereitgestellt. Hepatozyten exprimieren die Faktoren I, II, V, VII, IX, X, XI, XIII und die Proteine C und S (11).

Diagnose und Klassifikation

Generell ergeben sich drei Hauptszenarien, welche zu einer Hämophilie-Diagnose führen können: eine positive Familienanamnese der Krankheit, eine Vorgeschichte mit abnormalen Blutungen bei der Person selbst oder nahen Familienmitgliedern oder der unerwartete Befund von abnormen Gerinnungstests, z. B. im Rahmen von Operationen (1). Durch die X-gonosomale Vererbung kann die Hämophilie bei Verdacht schon vor der Geburt diagnostiziert werden. Jedoch können 30 % der Hämophilie-Fälle auch auf Spontanmutationen zurückzuführen sein, sodass die Hämophilie in diesen Fällen meist erst nach der Geburt diagnostiziert wird (4, 6, 23). Bei der Geburt kann eine zerebrale Blutung bei einem Neugeborenen den Verdacht einer schweren Hämophilie nach sich ziehen und weitere Untersuchungen veranlassen. Das Auftreten ungewöhnlicher Blutungssymptome bei jungen männlichen Kindern kann ebenso auf eine Hämophilie hindeuten (6).

Besteht der Verdacht einer Gerinnungsstörung, wird anhand von Labortests die Blutgerinnung untersucht. Über die Thromboplastinzeit (Quicktest oder Prothrombinzeit) wird der

extrinsische Weg charakterisiert. Die Angabe erfolgt vorzugsweise über das sogenannte International normierte Verhältnis (*International Normalized Ratio*, INR) (24). Zusätzlich wird der intrinsische Weg der Gerinnungskaskade durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (*activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) überprüft und dadurch die Gesamtheit des plasmatischen Gerinnungssystems erfasst (25). Bei einem normalen INR und einer verlängerten aPTT liegt eine Hämophilie vor (26). Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie weisen eine deutlich verlängerte aPTT auf, Patienten mit einer milden Hämophilie zeigen eine normale bzw. nur geringfügig verlängerte aPTT (27). Die Bestätigung der Diagnose bzw. die Diagnose Hämophilie A oder B erfolgt im Anschluss durch gezielte Bestimmung der FVIII- und FIX-Aktivität (1, 4, 28). Hierfür stehen der aPPT-basierte Einstufen-Gerinnungstest (*One-Stage Clotting Assay*, OSA) oder der chromogene Gerinnungstest (*Chromogenic Substrate Assay*, CSA) zur Verfügung (1). Der OSA und der CSA unterscheiden sich grundsätzlich in ihren Ansätzen und die Testergebnisse sind nicht direkt miteinander vergleichbar. Aber auch innerhalb der Tests variieren die Ergebnisse stark je nach verwendeten Reagenzien/Apparaturen, daher sollten für longitudinale Vergleiche die Tests möglichst immer im selben Labor mit den gleichen Verfahren erfolgen (29, 30). Ein standardisiertes Vorgehen bei der Testung gibt es derzeit nicht (1). Der am häufigsten verwendete Test ist der OSA. Dieser Test basiert auf dem aPTT-Test und die Bestimmung der Aktivität von FVIII oder FIX erfolgt über einen Vergleich der aPTT des zu testenden Plasmas (z. B. defizient für FIX) mit seriellen Verdünnungen von Standardreferenzplasma (d. h. mit bekannten Konzentrationen von FVIII, FIX oder Blutgerinnungsfaktor XI [FXI]). Der CSA wiederum basiert auf der Messung der Menge an generiertem FXa im Plasma, die proportional zur Aktivität von FVIII oder FIX ist. Die Menge an FXa wird durch ein chromogenes Substrat, das spezifisch für FXa ist, quantifiziert. Die Farbintensität ist hierbei proportional zur Menge des erzeugten FXa, diese ist wiederum proportional zur Aktivität des Faktors im Testplasma (31).

Aufgrund der X-gonosomalen Vererbung der Krankheit sollten allen Betroffenen sowie ihren weiblichen Verwandten genetische Tests angeboten werden (4). So können während der Diagnostik auch „obligate“ und „mögliche Trägerinnen“ identifiziert werden. Töchter, deren Vater an Hämophilie erkrankt ist, Mütter von mehr als einem hämophilen Kind und Mütter mit einem hämophilen Kind mit einem weiteren Verwandten mit Hämophilie mütterlicherseits (z. B. Bruder oder Onkel) werden als „obligate Trägerinnen“ bezeichnet. Das alleinige Vorhandensein eines hämophilen Kindes reicht nicht aus, um festzustellen, ob es sich bei der Mutter um eine obligate Trägerin handelt, da es sich auch um eine de novo-Mutation des betreffenden Gens handeln kann (1). „Mögliche Trägerinnen“ der Krankheit sind alle Frauen mit mindestens einem Mann mit Hämophilie in ihrem mütterlichen Stammbaum. Normale FIX- und FVIII-Plasmaspiegel geben nur bedingt eine Auskunft über den Trägerstatus von Frauen, da diese nur in etwa 30 % der Fälle reduziert sind (1). Die einzige Möglichkeit den Trägerstatus zweifelsfrei feststellen zu können, ist eine molekulare Diagnostik. Hierdurch wird der spezifische Defekt auf genomischer Ebene nachgewiesen, um die Diagnose in schwierigen Fällen stellen zu können (4). Darüber hinaus erlaubt die genetische Diagnostik das individuelle Risiko einer Inhibitorbildung vorherzusagen (28). Die Entwicklung von Faktor VIII oder IX-Inhibitoren stellt eine signifikante Behandlungskomplikation für Personen mit Hämophilie dar,

da die Wirksamkeit der Faktorkonzentrate dadurch eingeschränkt oder komplett aufgehoben wird. Inhibitoren sind mit einer deutlich erhöhten Morbidität verbunden, einschließlich einer höheren Rate an Blutungskomplikationen, einer stärkeren Behinderung aufgrund der Entwicklung von Arthropathien und einer verminderten Lebensqualität (32). Insgesamt kommt die Inhibitorbildung bei Patienten mit Hämophilie B zwar seltener vor als bei Patienten mit Hämophilie A, jedoch können insbesondere Patienten mit schwerer Hämophilie B von der Inhibitorbildung betroffen sein (33, 34).

Anhand der Aktivität des Gerinnungsfaktors kann gleichzeitig der Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden (2). Patienten mit Hämophilie B zeigen einen erniedrigten FIX-Plasmaspiegel, wobei der Schweregrad mit der Menge des vorhandenen FIX im Plasma korreliert (35). Während bei einem gesunden Menschen die FIX-Konzentration im Plasma bei 0,5-1,50 Internationalen Einheiten (I.E.)/ml ($\geq 50-150\%$) liegt, haben Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie B nur noch eine Restaktivität von 0,01-0,05 I.E./ml (1-5 %) und Patienten mit einer schweren Hämophilie B sogar $< 0,01$ I.E./ml ($< 1\%$). Bei Patienten mit milder Hämophilie liegt die Faktor-Restaktivität bei $> 0,05- < 0,40$ I.E./ml ($> 5- < 40\%$) des Normalwertes. Diese Einteilung entspricht den Empfehlungen des Factor VIII and Factor IX Subcommittee des Scientific and Standardization Committee der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (siehe auch Tabelle 3-1) (2, 3).

Tabelle 3-1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie entsprechend ISTH

Blutgerinnungsfaktor-Spiegel	Schweregrad
$< 0,01$ I.E./ml ($< 1\%$ des Normalwertes)	schwer
0,01-0,05 I.E./ml (1-5 % des Normalwertes)	mittelschwer
$> 0,05- < 0,40$ I.E./ml ($> 5- < 40\%$ des Normalwertes)	mild
I.E.: Internationale Einheit; ISTH: <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> Quelle: (3)	

Symptome

Der Schweregrad der Hämophilie-Erkrankung ist unabhängig vom Alter der Patienten mit der Neigung zu spontanen Blutungen assoziiert (1, 4). Ein besonders hohes Blutungsrisiko besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität: $< 1\%$). Unbehandelt entwickeln diese Patienten rezidivierende intraartikuläre Blutungen und andere spontane Blutungsereignisse (4). Schwere Blutungen, einschließlich intrakranieller Blutungen oder Blutungen, welche die Atemwege beeinträchtigen können, erfordern daher eine dringende Behandlung und einen Krankenhausaufenthalt. Vor allem intrakranielle Blutungen können bei Hämophilie-Patienten spontan ohne vorangegangene Verletzung auftreten und mit bleibenden motorischen Beeinträchtigungen, kognitiven Dysfunktionen und einer verminderten Lebensqualität einhergehen (1, 36-38). Die Mortalitätsrate infolge einer intrakraniellen Blutung liegt hierbei bei ca. 20 % (37, 39).

Wiederholte Einblutungen in die Gelenke führen bei Hämophilie-Patienten langfristig zu Entzündungsprozessen und irreversibler Degradation der Gelenke (hämophile Arthropathie), welche wiederum zu chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes führen (40-43). Dies schränkt die körperliche Aktivität der Betroffenen ein und mindert deren Lebensqualität (44, 45). Die Vorbeugung bzw. Verhinderung von Gelenkblutungen ist für den Erhalt der Gelenkgesundheit von größter Bedeutung, da keine gezielten Therapien gegen die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse existieren (43). Etwa die Hälfte aller Hämophilie-Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens chronische Schmerzen (46). Gelenkschäden können leider trotz guter Prophylaxe nicht verhindert werden und akkumulieren sich im Laufe des Lebens (46-49). Sind die Schädigungen einmal entstanden, zählen zu den möglichen Behandlungsmaßnahmen lediglich die Schmerztherapie unter Verwendung von Paracetamol, Cyclooxygenase (COX)-2-Inhibitoren, starken Opioiden und nicht steroidalen Antirheumatika (*Non-steroidal Anti-inflammatory Drug*, NSAID), die intraartikuläre Injektion radioaktiver Partikel (Adiosynovektomie), ein chirurgisches Debridement, die Arthrodeese (Gelenkversteifung) sowie die Arthroplastik (Rekonstruktion) (50-53).

Eine rasche Behandlung aller Blutungsepisoden ist daher von entscheidender Bedeutung, um sowohl die unmittelbaren Symptome, wie Schmerzen und Schwellungen, zu behandeln, als auch die Langzeitfolgen zu begrenzen. Aus den genannten Gründen ist das wichtigste therapeutische Ziel der Hämophilie-Behandlung die Verhinderung bzw. Reduktion von Blutungen (4, 54).

Behandlungsoptionen

Der WFH hat Minimalempfehlungen für die Behandlung häufiger Blutungen herausgegeben, die individuell angepasst werden müssen (4). Hierbei wird zwischen der Behandlung bei Bedarf (Bedarfsbehandlung oder On-Demand-Behandlung) und einer Prophylaxe-Behandlung unterschieden (2, 44). Bei Patienten mit einer schweren Hämophilie B kommt nach Leitlinienempfehlung nur eine Prophylaxe-Behandlung infrage. Bei der prophylaktischen Behandlung erfolgt eine regelmäßige, lebenslange Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors mit dem Ziel, Blutungen im Vorfeld zu verhindern bzw. zu reduzieren und dadurch Folgekomplikationen zu vermeiden (4, 44, 55, 56). Lange galt für die Prophylaxe-Behandlung ein FIX-Level von 1 % als adäquates Therapieziel. Es wird jedoch zunehmend anerkannt, dass dieser Talspiegel nicht ausreicht, um Blutungen vollständig zu verhindern. Deshalb empfehlen Leitlinien inzwischen ein FIX-Level von 3-5 % oder höher (4, 54). Grundsätzlich kann die Prophylaxe in Primär-, Sekundär- oder Tertiärprophylaxe unterteilt werden, abhängig davon, wann sie eingeleitet wird (Tabelle 3-2). Die Primärprophylaxe gilt dabei als die optimale Behandlung zur Vorbeugung von Gelenkblutungen bei schweren Hämophilie-Patienten mit dem Ziel, einen schweren Phänotyp (<1 % FIX) in einen moderaten Phänotyp (1-5 % FIX) zu überführen (4, 44, 45). Hierdurch kann eine prophylaktische Substitutionstherapie Patienten mit Hämophilie einen aktiveren Lebensstil ermöglichen indem die Inzidenz irreversibler Gelenkschäden durch Einblutungen in die Gelenke verringert und damit eine bessere Lebensqualität aufrechterhalten wird (48, 57).

Tabelle 3-2: Definitionen der Ersatztherapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten

Faktorersatztherapie	Definition
Reguläre Ersatztherapie	Substitutionstherapie zur Verhinderung von Blutungen
Primärprophylaxe	Eine regelmäßige kontinuierliche ^a Substitutionstherapie, die bei Fehlen einer dokumentierten Gelenkerkrankung, die durch eine körperliche Untersuchung und/oder bildgebende Untersuchungen festgestellt wurde, und vor der zweiten klinisch erkennbaren Gelenkblutung und einem Alter von 3 Jahren begonnen wird
Sekundärprophylaxe	Eine regelmäßige kontinuierliche ^a Substitutionstherapie, die nach zwei oder mehr Gelenkblutungen, aber vor dem Auftreten einer durch körperliche Untersuchung und/oder bildgebende Untersuchungen dokumentierten Gelenkerkrankung begonnen wird
Tertiärprophylaxe	Eine regelmäßige kontinuierliche ^a Ersatztherapie, die nach dem Auftreten einer Gelenkerkrankung begonnen wird, die durch eine körperliche Untersuchung und Röntgenaufnahmen der betroffenen Gelenke dokumentiert wird
Intermittierende, periodische Prophylaxe	Substitutionstherapie zur Verhinderung von Blutungen über einen Zeitraum von höchstens 45 Wochen im Jahr
a: Kontinuierlich ist definiert als die Absicht, 52 Wochen/Jahr zu behandeln und während mindestens 45 Wochen (85 %) des betrachteten Jahres eine a priori festgelegte Injektionsfrequenz zu erhalten. Quellen: (4, 44)	

Eine intravenöse lebenslange Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten gilt derzeit als die Behandlung der Wahl für Menschen mit Hämophilie B mit dem Ziel, Blutungen zu behandeln und zu minimieren. Es stehen humane Plasma-Faktor-IX-Präparate (nachfolgend bezeichnet als plasmatischer Faktor IX, plasma derived FIX [pdFIX]) sowie rekombinante Produkte (rekombinanter Faktor IX [rFIX]), die aus gentechnisch veränderten Zellen und mittels rekombinanter Technologie hergestellt werden, zur Verfügung (4). Für die Herstellung von pdFIX sind Plasmaspenden unabdingbar. Unter Pandemiebedingungen hat sich verstärkt gezeigt, dass die kontinuierliche Versorgung mit aus menschlichem Blutplasma gewonnenen Produkten problematisch werden kann und von der Spendenbereitschaft der deutschen Bevölkerung abhängig ist (58), aber auch von Plasmaspenden aus anderen Ländern wie beispielsweise aus den USA (59). Zudem ist zu erwarten, dass der Bedarf an Blutplasmaprodukten mittel- und langfristig durch bessere Diagnosen und die Erweiterung des Indikationsspektrums noch weiter steigen wird.

Die verschiedenen Gerinnungsfaktorkonzentrate weisen unterschiedliche Halbwertszeiten auf und man unterscheidet zwei Produktklassen: Produkte mit Standard-Halbwertszeit (*Standard Half Life*, SHL), wie pdFIX-Präparate und rFIX-Standardpräparate, sowie Produkte mit verlängerter Halbwertszeit (*Extended Half Life*, EHL).

Neue Therapieansätze streben eine Behandlung der Hämophilie ohne Substitution von Gerinnungsfaktoren an (60). Die Gentherapien mit einer einmaligen Gabe eine kontinuierliche, endogene FIX-Expression und damit eine ursächliche Behandlung des FIX-Mangels ermöglichen. Für bestimmte erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer

Hämophilie B kann in Deutschland bereits Etranacogen Dezaparvovec (kurz: EtranaDez; Produktname: Hemgenix[®]) eingesetzt werden (61). Seit 2023 stellt die Gentherapie einen neuen Therapieansatz für Patienten mit Hämophilie B dar (61). Im Gegensatz zu den bisher dargestellten Therapieoptionen kann durch die Gentherapie mit einer einmaligen Infusion der Faktorspiegel dauerhaft angehoben und konstant gehalten werden, mit dem Ziel, die Risiken schwerer Blutungen und die Entstehung von Gelenkschäden zu vermeiden sowie die kontinuierliche lebenslange Prophylaxe mit Faktorkonzentraten dauerhaft zu beenden (60, 62).

Charakterisierung der Zielpopulation

Marstacimab wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren (63, 64).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Patienten mit schwerer Hämophilie B müssen nach aktuellem Therapiestandard dauerhaft und lebenslang mit Prophylaxe-Produkten behandelt werden, um Blutungen zu verhindern sowie Folgekomplikationen zu reduzieren (4, 54, 62). Die derzeitigen Prophylaxe-Therapien für Hämophilie B basieren oftmals auf der intravenösen Verabreichung eines FIX-Ersatzprodukts, das die zirkulierende FIX-Aktivität vorübergehend anhebt (4, 55). Das Ziel der prophylaktischen Faktorsubstitution ist, den Talspiegel oberhalb von 3-5 % zu halten und so das Auftreten von Blutungen zu verhindern (4, 54, 62).

Zu den derzeit verfügbaren FIX-Ersatzprodukten gehören pdFIX-Präparate sowie rFIX-Präparate mit SHL sowie rFIX-Präparate mit EHL (siehe Abschnitt 3.2.1). SHL-FIX-Präparate haben eine niedrige Halbwertszeit und in der Regel wird bei diesen Präparaten häufiger, 2 x wöchentlich, eine Infusion benötigt, um beispielsweise einen Faktorspiegel auf einem Niveau über 1 % aufrechtzuerhalten (5, 28, 65). Produkte mit verlängerter Halbwertszeit wurden entwickelt, um den Aufwand bei der Prophylaxe-Behandlung zu reduzieren (4). EHL-Produkte bieten den Patienten einen größeren Spielraum, was die Erhöhung des FIX-Talspiegels und die Senkung der Infusionsfrequenz bei der Prophylaxe betrifft. Üblicherweise erfolgen die prophylaktischen Gaben nur noch alle 7 bis 14 Tage (60, 62).

Aufgrund des Therapieprinzips kommt es unter der Anwendung von FIX-Ersatzprodukten grundsätzlich zu Schwankungen des FIX-Aktivitätslevels (Abbildung 3-3) und mit

abnehmendem Faktorspiegel steigt das Blutungsrisiko an (66). Das Prophylaxe-Schemata muss individuell je nach Blutungstyp und -häufigkeit, Gelenkstatus, Aktivitätslevel und dem pharmakokinetischen Profil des Patienten angepasst werden (1, 4, 60).

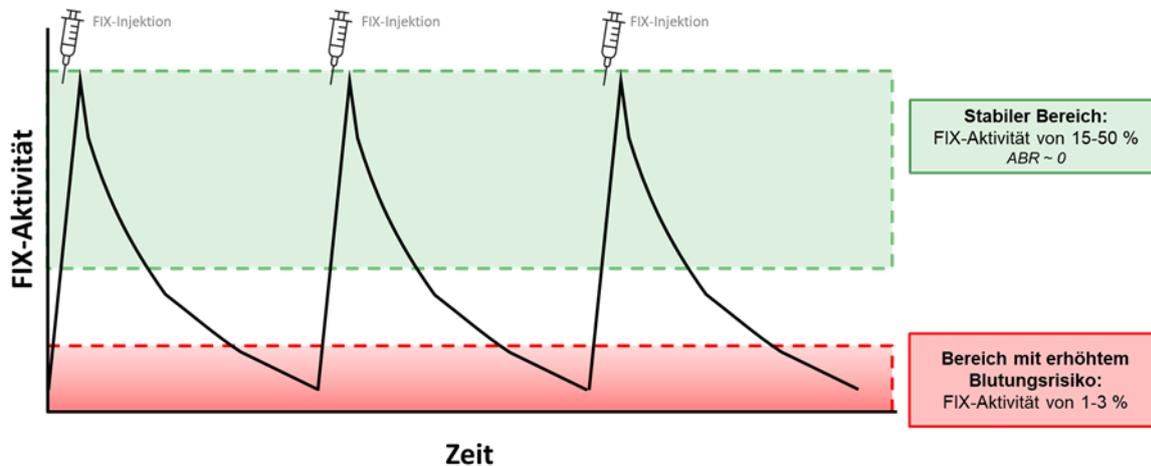


Abbildung 3-3: Fluktuationen der FIX-Aktivität unter Prophylaxe-Behandlung

ABR: Annualisierte Blutungsrate; FIX: Blutgerinnungsfaktor IX

Quelle: Adaptiert nach (67-69)

Die derzeitigen prophylaktischen Standardbehandlungen mit intravenösen FIX-Präparaten, insbesondere mit EHL-Produkten, haben zwar die klinischen Ergebnisse für Hämophilie B-Patienten verbessert, das Auftreten von Durchbruchblutungen sowie Arthropathien kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (43, 70, 71).

Der hohe Behandlungsaufwand und die häufigen intravenösen Injektionen führen zu einer schlechten Einhaltung der Prophylaxe-Schemata. (4, 72). Dadurch kann es vermehrt zu Blutungen in die Gelenke kommen und letztendlich zur Degradation der Gelenke führen (4).

So spielt vor allem die Belastung durch häufige intravenöse Infusionen eine herausragende Rolle, da sie sich auf das tägliche Leben der Patienten auswirkt (4). Auch Schmerzen während einer Infusion sind häufig ein Problem und können sich auf die Therapieadhärenz der Patienten auswirken (73). Hämophilie-Patienten ist bei der Wahl ihrer Behandlung vor allem eine möglichst geringe Anzahl an Infusionen wichtig (74). Einer Umfrage zufolge gaben 58,3 % der befragten Patienten und Betreuer an, dass die zeitliche Belastung einer der Hauptgründe für das Auslassen von Injektionen war (75). Eine weitere Umfrage unter erwachsenen Hämophilie-Patienten (N=743) und Eltern (N=262) von Kindern mit Hämophilie in Deutschland, Österreich und der Schweiz hat gezeigt, dass die Verringerung der Behandlungsbelastung durch eine geringere Häufigkeit der Faktorinjektionen eines der wichtigsten unerfüllten Bedürfnisse war (76, 77). Darüber hinaus stellt der venöse Zugang für die FIX-Applikation vor allem für ältere Patienten über die vielen Jahre der Behandlung eine Herausforderung dar (4). Eine Meta-Analyse zur Verwendung von zentralen Venenzugängen bei der Behandlung von Hämophilie ergab, dass bei 31,8 % der Hämophilie-Patienten, die einen zentralen Venenzugang benötigten,

die Hauptindikation ein schwieriger Venenzugang war. In der Studie wurden auch die potenziellen Komplikationen von zentralen Venenzugängen (Central Venous Access Device, CVAD) genannt – Infektion (gepoolte Inzidenz von 0,66 pro 1.000 CVAD-Tage) und Thrombose (gepoolte Inzidenz von 0,056 pro 1.000 CVAD-Tage) (78).

Die Komplexität der Behandlungsmethoden und die damit verbundenen Herausforderungen für die Patienten führen zudem zu weiteren Problemen: Aktivitäten des täglichen Lebens, wie z. B. Reisen, können für Hämophilie-Patienten und Pflegekräfte herausfordernd sein und erfordern eine umfangreiche Planung, um Blutungsepisoden und medizinische Notfälle zu bewältigen (79).

Eine große Herausforderung bei der dauerhaft notwendigen Behandlung der Hämophilie liegt in der Therapieadhärenz der Patienten. Aufgrund der hohen Komplexität kann die Einhaltung der prophylaktischen Schemata für viele Patienten aus einer Vielzahl von Gründen schwierig sein. Gerade Jugendliche mit Hämophilie, die sich im Übergang ins Erwachsenenalter befinden, stehen vor besonderen Herausforderungen. Neben den altersgemäßen biologischen, sozialen und emotionalen Veränderungen, die mit dieser Lebensphase verbunden sind und dem inhärenten Wunsch, Eigenverantwortung und Unabhängigkeit zu erreichen, ist es für Jugendliche mit Hämophilie unerlässlich, ihren Lebensstil an die Erkrankung anzupassen, um Folgeschäden zu vermeiden. Die Jugendlichen müssen vor allem lernen, die zunehmende (und schließlich vollständige) Verantwortung für den Umgang mit ihrer Erkrankung zu übernehmen. Diesen Herausforderungen sind viele Jugendliche nicht gewachsen und die Therapieadhärenz ist in dieser Zeit eher gering. Die Folgen sind wiederkehrende Gelenkblutungen, chronische Schmerzen und eine eingeschränkte Lebensqualität. Es ist wichtig, diese Patienten im Rahmen von Überleitungsprogrammen zu unterstützen, um auf die besonderen Bedürfnisse dieser Altersgruppe einzugehen (80-82).

Aber auch für ältere Patienten nimmt mit fortschreitendem Alter die Herausforderung regelmäßiger intravenöser Injektionen zu. Der Alterungsprozess führt dazu, dass die Venen sklerotischer und brüchiger werden. Zudem verliert die Haut an Elastizität und Venen werden weniger gestützt. Dieser Alterungsprozess stellt bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten eine potenzielle Herausforderung für den Gefäßzugang dar. So werden vor allem Narbenbildungen an der Injektionsstelle berichtet, aber auch der Verlust der Sehkraft stellt im Alter eine zusätzliche Hürde da (83, 84).

Insgesamt stellen die aufwändige Vorbereitung und die Verabreichung der Behandlung für Menschen mit Hämophilie einen erheblichen Zeitaufwand und Unannehmlichkeiten dar, die sich negativ auf das tägliche Leben und die Therapietreue auswirken können (85). Dies ist gerade für jugendliche Patienten, deren Therapieadhärenz im Allgemeinen eher gering ist, von großer Bedeutung, da die Therapietreue gerade in dieser Lebensphase wichtig ist, um Folgeschäden zu vermeiden. Folgeschäden der Hämophilie-Erkrankung sind irreversiblen Schädigungen der Gelenke durch wiederholte Einblutungen, verbundenen mit Schmerzen und Behinderungen der natürlichen Bewegungsabläufe, die einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben (86, 87). Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung

steigt die Beeinträchtigung und unterstreicht die Notwendigkeit einer angemessenen Behandlung (88-90).

Der ungedeckte Bedarf gerade im Hinblick auf die Therapieadhärenz sowie der Mangel an einer wirksamen Langzeitprophylaxe führte zwar im Anwendungsgebiet der Hämophilie A zu der Entwicklung von Emicizumab, einer nicht-faktoriellen Alternative zu Faktor VIII-Ersatzprodukten, die aufgrund der angenehmeren subkutanen Verabreichung und eine langen Halbwertszeit zu einer erhöhten Therapietreue und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen, insbesondere bei Patienten mit schwierigem venösem Zugang (91-93), in der vorliegenden Indikation Hämophilie B jedoch gibt es bisher keine mit dem monoklonalen Antikörper Emicizumab vergleichbare Alternative.

Antikörpertherapie mit Marstacimab als Therapieansatz bei Hämophilie B

Die derzeit verfügbaren Therapien haben die klinischen Ergebnisse für Hämophilie-B-Patienten zwar verbessert, bringen jedoch Herausforderungen mit sich. Die Komplexität der Behandlungsschemata resultiert aus der Häufigkeit der Behandlungen, dem Aufwand für die Vorbereitung und Herstellung der Injektionen sowie der gewichtsabhängigen Dosierung. Zusätzlich erschweren das Mitführen des Injektionsbestecks bei Ausflügen oder Reisen und die damit verbundenen Einschränkungen den Alltag der Patienten. Diese Faktoren können die Lebensqualität, die Therapieadhärenz und letztlich die Gesundheit der Patienten negativ beeinflussen (94). Bei manchen Patienten ist zudem das Legen von intravenösen Dauerkathetern erforderlich, die das Risiko von Infektionen und Thrombosen bergen (95). Werden plasmatische Faktorerersatzprodukte verwendet, besteht außerdem ein Risiko für die Übertragung von Infektionskrankheiten, wie z. B. Hepatitis C (4).

Darüber hinaus ist bekannt, dass die Hämophilie-Behandlung, z. B. mit Faktorerersatzprodukten mit einem Thromboserisiko verbunden ist (96, 97).

Folglich besteht weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die einfach zu verabreichen sind, ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweisen und weniger häufig angewendet werden müssen.

Durch die Zulassung von Marstacimab im Jahr 2024 steht Patienten mit Hämophilie B eine neue, bisher nicht vorhandene Therapieoption in Form eines Antikörpers zur Verfügung. Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Immunoglobulin gamma-1 with lambda light chains, IgG1-Lambda), der gegen den TFPI gerichtet ist (zum genauen Wirkmechanismus von Marstacimab siehe Modul 2 dieses Dossiers) und gewichtsunabhängig subkutan (*Subcutaneous*, s.c.) 1 x wöchentlich verabreicht werden kann. TFPI ist ein wichtiger Angriffspunkt in der Gerinnungskaskade, da durch TFPI der extrinsische Weg der Blutgerinnung, der auch bei Patienten mit Hämophilie B initiiert wird, blockiert wird. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass eine anhaltende Blutung bei Hämophilie nicht nur auf das Fehlen von FVIII oder FIX zurückzuführen ist, sondern auch auf die Aktivität von TFPI (98); auch verschiedene Untersuchungen an Patienten mit Blutgerinnungsstörungen belegen einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten TFPI-Plasmaspiegel bzw. einer erhöhten TFPI-Aktivität und einer vermehrten Blutungsneigung (99-102). TFPI ist somit ein wichtiger

regulatorischer Faktor in der Blutgerinnungskaskade, dessen Hemmung durch Marstacimab die gerinnungsfördernden FXa- und FVIIa-TF-Aktivitäten erhöht und damit die Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie verbessert.

Marstacimab bietet gegenüber einer Therapie mit Faktorersatzprodukten den Vorteil, dass es nicht zu Fluktuationen der FIX-Aktivität mit Tal- und Spitzenspiegel kommt (vgl. Abbildung 3-3), sondern die Patienten über die Zeit gleichbleibend hohe Marstacimab-Konzentrationen im Blut haben und somit kontinuierlich vor Blutungen geschützt sind. Im Gegensatz zu den intravenösen Behandlungsoptionen von Faktorersatzprodukten kann Marstacimab aufgrund der subkutanen Verabreichungsform 1x wöchentlich die Verordnungs- und Adhärenzraten verbessern. Darüber hinaus entfallen durch den Einsatz von Marstacimab häufige mit venösen Infusionen einhergehende Komplikationen oder Infektionsrisiken, wie sie bei CVAD-Zugängen bestehen, wie z. B. Blutungen, Katheterinfektionen, Thrombosen, Katheterbrüche, Materialfehler und mechanisches Geräteversagen, die häufig zu Krankenhausaufenthalten und zum Austausch des CVAD führen (4).

Marstacimab hat aufgrund der nur einmal wöchentlichen, fixen und gewichtsunabhängigen Dosierung mittels eines vorgefüllten Pens das Potenzial, die Behandlungslast für Hämophilie B-Patienten weiter zu verringern und die Therapieadhärenz nochmals zu steigern. Besonders hervorzuheben ist die einfache Verabreichung von Marstacimab mittels eines Pens, die vom Patienten ohne besondere Qualifikationen leicht erlernt werden kann. Eine Studie zur Benutzerfreundlichkeit eines Pen-Injektors mit dem bisher noch nicht zugelassenen Wirkstoff Concizumab (103) zeigte, dass die Handhabung eines Pens nicht nur einfach erlernbar ist, sondern von Patienten anderen Injektionssystemen vorgezogen wird.

Diese Benutzerfreundlichkeit kann zu einer verbesserten Therapieadhärenz bei Patienten mit Hämophilie A beitragen und sich somit positiv auf die Häufigkeit von Blutungsereignissen auswirken und langfristig die Lebensqualität der Patienten verbessern. Besonders für Jugendliche in der Übergangsphase zum Erwachsenwerden ist dies von großer Bedeutung, da sie häufig eine geringe Therapietreue zeigen. Eine weniger aufwendige Therapie mit Marstacimab könnte helfen, die Adhärenz in dieser Patientengruppe zu erhöhen. Ähnliche Ergebnisse zeigen endokrinologische Studien zur Behandlung mit Wachstumshormonen, bei denen eine seltener notwendige, subkutane Verabreichung die Therapieadhärenz signifikant verbesserte. (104-107). Im Falle von pflegebedürftigen Patienten, oder mit zunehmendem Alter, kann die Applikation des Wirkstoffs mittels eines vorgefüllten Pen leicht selbst oder von der Pflegekraft erlernt werden, was auch für diese Patienten die Behandlung schonender macht und vereinfacht.

Bei weiterhin stabilen Effekten hinsichtlich der Blutungsereignisse ist zudem wichtig zu erwähnen, dass bisher keine thromboembolischen Ereignisse unter der Therapie mit Marstacimab aufgetreten sind, auch nicht bei Patienten mit einer Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)-Erkrankung (108). Dies unterscheidet Marstacimab von den Faktorersatzprodukten.

Im Gegensatz zu Hämophilie A gibt es bisher für Patienten mit Hämophilie B keine mit Emicizumab vergleichbare subkutane Therapie mit einem monoklonalen Antikörper auf dem Markt. Es ist davon auszugehen, dass auch Marstacimab als erste subkutane Therapieoption für Patienten mit Hämophilie B aufgrund der bequemen Verabreichung zu einer höheren Therapieadhärenz und einer verbesserten Lebensqualität der Patienten führen wird.

Zusammenfassung

Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten durch konstante Reduktion der Blutungsrate, die zudem keine regelmäßigen intravenösen Infusionen oder aufwendige Rekonstitutionen erfordert, stellt somit einen signifikanten ungedeckten Bedarf dar. Das derzeitige Krankheitsmanagement einer schweren Hämophilie B erfordert regelmäßige Infusionen von FIX, um das Blutungsrisiko zu minimieren. Die Belastung durch häufige intravenöse Injektionen von Faktorerersatzkonzentraten spielt hier eine herausragende Rolle, da sie sich auf das tägliche Leben der Patienten auswirkt. Patienten müssen ihre Aktivitäten rund um die Infusionen genau planen und sie müssen sicherstellen, dass die FIX-Ersatzprodukte bei Bedarf schnell verfügbar sind. Unzureichende präventive Maßnahmen oder eine schlechte Therapieadhärenz, die in der Transition der Jugendlichen in die Erwachsenenbehandlung besonders ausgeprägt ist, erhöhen das Risiko für schlechte Langzeitergebnisse. Aber auch bei älteren Patienten nehmen mit zunehmendem Alter die Herausforderungen intravenöser Injektionen zu. Selbst wenn die Faktorprophylaxe konsequent durchgeführt wird, kann es dennoch zu spontanen Blutungen kommen. Wiederholte Blutungen in die Gelenke können Gelenksarthrosen führen und die körperliche Funktion beeinträchtigen.

Mit Marstacimab steht den Patienten im Anwendungsgebiet eine sichere und wirksame Therapie zur Verfügung, um den dargestellten Bedarf zu decken. Die erstmalige Möglichkeit der subkutanen Applikation mittels eines Pens lässt sich besser in die Alltagsroutine des Patienten integrieren als die intravenösen Infusionen von Faktorerersatzprodukten innerhalb der Hämophilie B. Durch die lange Halbwertszeit und den Wirkmechanismus von Marstacimab ist eine einmal wöchentliche Gabe ausreichend um die Patienten die ganze Woche über gleichmäßig vor Blutungsereignissen zu schützen. Dadurch kann die Therapieadhärenz des Patienten verbessert und seine Lebensqualität erhöht werden.

Im Vergleich zur Hämophilie A, in der mit Emicizumab bereits ein Antikörper, der subkutan appliziert wird, zur Verfügung steht (109), stellt Marstacimab in der Hämophilie B den ersten zugelassenen, subkutan zu verabreichenden, humanen monoklonalen Antikörper dar, der die Blutgerinnung unabhängig von FIX-Ersatzprodukten bei Patienten ohne Hemmkörper verbessern kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an.

Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet, auf das sich Modul 3B bezieht, lautet: Marstacimab wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor VIII-Inhibitoren (63, 64).

Aufgrund der X-gonosomalen Vererbung betrifft die Hämophilie vorwiegend Jungen und Männer. Daten hinsichtlich des Anteils an Mädchen und Frauen liegen aufgrund der Seltenheit nur begrenzt vor. In dem *World Bleeding Disorders Registry* sind lediglich 0,86 % aller Hämophilie A- und Hämophilie B-Erkrankten Mädchen oder Frauen. Für schwere Verlaufsformen der Hämophilie liegt der Anteil bei ca. 0,48 % (110). Der Anteil an Frauen bzw. Mädchen ist daher vernachlässigbar und die Herleitung der Patientenzahlen erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation erwachsener Männer.

Subklinische und milde Phänotypen werden möglicherweise nicht durchgängig diagnostiziert und sind daher nicht vollständig in den Registern erfasst. Da das Anwendungsgebiet von Marstacimab jedoch die schwere Hämophilie B ist, stellen vorhandene Registerdaten die robusteste Datenquelle dar.

Die Einteilung des Schweregrads erfolgt in der Hämophilie B anhand der verbliebenen FIX-Aktivität in die Gruppen „schwer“, „mittelschwer (moderat)“ oder „mild“ (siehe Tabelle 3-1). Die Eingruppierung in „schwer“ entspräche demnach einer FIX-Restaktivität von < 1 %.

Inzidenz

Bei einer angeborenen, nicht übertragbaren Krankheit wie der Hämophilie gibt es keine „Inzidenz“, da nach der Geburt keine neuen Fälle in der Bevölkerung auftreten (111). Die in der Literatur berichteten Angaben beziehen sich daher üblicherweise auf die Geburtsprävalenz und im Falle der Hämophilie B auf die männlichen Lebendgeburten, welche somit das relevante Maß für die im Zeitraum neu festgestellten Fälle darstellt.

Die Geburtsprävalenz liegt laut Iorio et al., 2019 zwischen 3,4 bis 6,1 Fällen pro 100.000 männlichen Lebendgeburten für alle Schweregrade und zwischen 0,7 bis 2,3 Fällen pro 100.000 männlichen Lebendgeburten für die schwere Hämophilie B (jeweils bezogen auf den Zeitraum 1991-2015) (111).

Prävalenz

In Deutschland besteht bei Hämophilie A oder B, beim von Willebrand-Syndrom oder bei einem Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII gemäß Transfusionsgesetz eine Meldepflicht an das Deutsche Hämophileregister (DHR) (112, 113). Das DHR ist ein

Kooperationsprojekt der beiden Patientenverbände Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. (DHG) und Interessengemeinschaft Hämophile e.V. (IGH), der medizinischen Fachgesellschaft Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) (114). Erkrankte können bei Einwilligung entweder per Einzelerfassung gemeldet werden bzw. werden bei Nicht-Einwilligung pro Einrichtung gesammelt übermittelt.

Im Jahresbericht 2022/23 des DHR wurden insgesamt 1.018 Patienten (Tabelle 3-3) mit Hämophilie B erfasst (115). Davon zeigten 447 Patienten eine schwere Hämophilie B.

Tabelle 3-3: Anzahl der Betroffenen mit Hämophilie B nach Schweregrad für das Jahr 2022

Schweregrad	Sammelmeldung	Einzelmeldung
Subklinische Form	117	20
Mild (>5 - <40 % FIX)	143	73
Moderat (1-5 % FIX)	121	97
Schwer (<1 % FIX)	204	243
Gesamt	1.018	
Patienten mit schwerer Hämophilie B	447	
<p>Im Jahr 2022 meldeten 137 Kliniken, Behandlungszentren und spezialisierte Arztpraxen Daten von insgesamt 17.516 Personen über alle im DHR erfassten Erkrankungen hinweg. Dabei haben mehr als 3.000 Betroffene ihr Einverständnis zur Einzelmeldung gegeben. 14.202 Patienten wurden über die Sammelmeldung erfasst.</p> <p>DHR: Deutsches Hämophilieregister; FIX: Faktor IX</p> <p>Quelle: DHR, 2023 (115)</p>		

Das vorliegende Modul 3B bezieht sich ausschließlich auf die Zulassung von Marstacimab für die Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie B, die keine Inhibitoren gegenüber FIX aufweisen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Marstacimab (Hypmavzi®)	Gesamt: 350-359 davon 12-17 Jahre: 40-41* ≥ 18 Jahre: 310-318*	Gesamt: 302-310 davon 12-17 Jahre: 35-36* ≥ 18 Jahre: 267-274*
*Abweichungen sind rundungsbedingt GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation von Marstacimab umfasst ausschließlich Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren (63, 64). Unter Berücksichtigung der vorab genannten Einschränkungen umfasst die Gesamtpopulation der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten, die für eine Behandlung mit Marstacimab infrage kommen, 302-310 Patienten, davon sind 35-36 Patienten 12 bis 17 Jahre alt und 267-274 Patienten ≥ 18 Jahre (Tabelle 3-5).

Bei allen prozentualen Berechnungen der Patientenzahlen wurden die Dezimalstellen hinter dem Komma – sofern vorhanden – für die Berechnung berücksichtigt und bei allen aufeinander folgenden Rechenschritten jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zugrunde gelegt. Die Anzahl der Patienten wurde jedoch gerundet und als Ganzes im vorliegenden Modul dargestellt, so dass es zu Rundungsdifferenzen kommen kann.

Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-5: Herleitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation für Marstacimab

Schritt	Population ^a	Anteil in %	Anzahl Patienten ^b		Quelle
			untere Grenze	obere Grenze	
1	Patienten mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor		979	1.008	Untere Grenze: WFH-Report 2023 (Seite 53; 58) (7) Obere Grenze: DHR-Jahresbericht 2022/23 (Seite 13) (115)
2 ^c	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor	71,83%	704	724	Eigene Berechnung anhand des WFH-Reports 2023 (Seite 53,58) (7) und des DHR Jahresbericht 2022/23 (Seite 13) (115)
3	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor	43,91%	310	318	Eigene Berechnung anhand des DHR-Jahres-berichts 2021 (Seite 6) (115)
4	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor in der GKV	86,10%	267	274	Eigene Berechnung anhand der Daten des Statistischen Bundesamtes, 2023 (116) und des Bundesministeriums für Gesundheit, 2023 (117)
5 ^d	Kinder/Jugendliche mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor	28,17%	276	284	eigene Berechnung anhand des WFH-Reports 2023 (Seite 53,58) (7) und des DHR-Jahresbericht 2022/23 (Seite 13) (115)
6	Kinder/Jugendliche mit schwerer Hämophilie B ohne FIX Inhibitor	43,91%	122	125	Eigene Berechnung anhand des DHR-Jahres-berichts 2021 (Seite 13) (115)
7	Jugendliche 12-17 Jahre mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor	32,73%	40	41	Eigene Berechnung anhand der Daten des Statistischen Bundesamtes, 2024 (118)
8	Jugendliche 12-17 Jahre mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor in der GKV	86,10%	35	36	Eigene Berechnung anhand der Daten des Statistischen Bundesamtes, 2023 (116) und des Bundesministeriums für Gesundheit, 2023 (117)
9	Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitor ab 12 Jahre		350	359	Eigene Berechnung
10	Patienten ab 12 Jahre mit schwerer Hämophilie B ohne aktuelle FIX-Inhibitor in der GKV		302	310	Eigene Berechnung

Schritt	Population ^a	Anteil in %	Anzahl Patienten ^b		Quelle
			untere Grenze	obere Grenze	
<p>a: Für die Schritte 2-10 wird der jeweils hinzukommende Aspekt zur Herleitung fett dargestellt</p> <p>b: Die Berechnung erfolgte auf Basis nicht gerundeter Werte.</p> <p>c: Die Angaben der oberen Grenze können direkt dem Jahresbericht des DHR entnommen werden. Der prozentuale Anteil erwachsener Patienten aus dem Jahresbericht des DHR (71,83%) wurde auf untere Grenze von Schritt 1 übertragen.</p> <p>d: Die Angaben der oberen Grenze können direkt dem Jahresbericht des DHR entnommen werden. Der prozentuale Anteil von Kindern/Jugendlichen aus dem Jahresbericht des DHR (28,17%) wurde auf untere Grenze von Schritt 1 übertragen.</p> <p>DHR: Deutsches Hämophilieregister; FIX: Faktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; WFH: <i>World Federation of Hemophilia</i></p> <p>Quelle: Pfizer Pharma GmbH, 2024 (119)</p>					

Schritt 1: Patienten mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren

Um die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation abzuleiten, wird von der Gesamtzahl der Patienten mit Hämophilie B ohne aktuelle FIX-Inhibitoren in Deutschland ausgegangen. Hierbei werden auf die Angaben des Jahresberichts 2022/23 des DHR (115) sowie auf die für Deutschland zu entnehmenden Angaben des WFH-Reports 2023 (7) zurückgegriffen.

Die Zahlen des WFH basieren auf freiwilliger Meldung von 119 unterschiedlichen Ländern, darunter Deutschland (7). Deutschland meldete 2023 an das WFH insgesamt 989 Hämophilie B-Fälle, von denen 10 Inhibitoren aufwiesen. Daraus ergeben sich **979** Meldungen mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren. Die Angaben des WFH sind mit Unsicherheit behaftet, da die Teilnahme an der jährlichen globalen Erhebung freiwillig ist. In einigen Fällen beruhen die gemeldeten Zahlen auf einer Schätzung oder beziehen sich nur auf eine Region oder bestimmte Behandlungszentren. Zudem handelt es sich bei den gemeldeten Fällen möglicherweise nur um erfasste Behandlungen, so dass subklinische und milde Phänotypen möglicherweise nicht durchgängig diagnostiziert werden. Insgesamt handelt es sich daher um eine Unterschätzung an Patienten mit Hämophilie B.

Die Zahlen des DHR basieren auf der Meldung von 137 Kliniken, Behandlungszentren und spezialisierten Arztpraxen, welche Daten von insgesamt 17.516 Personen an das DHR gemeldet haben. Davon gaben mehr als 3.000 Patienten ihr Einverständnis zur Einzelmeldung ab. 14.202 Patienten wurden über die Sammelmeldung erfasst (115). Da gemäß Transfusionsgesetz eine Meldepflicht an das DHR besteht (112, 113), ist das DHR die zuverlässigste Quelle zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Hämophilie in Deutschland. Von den insgesamt 1.018 gemeldeten Fällen lagen bei **1.008** Patienten mit Hämophilie B keine FIX-Inhibitoren vor. Die Angaben des DHR sind mit Unsicherheit behaftet, da subklinische und milde Phänotypen möglicherweise nicht durchgängig diagnostiziert werden und daher nicht vollständig in den Registern erfasst sind.

Schritt 2: Erwachsene Patienten mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren

Marstacimab ist für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zugelassen. Im zweiten Schritt wird der Anteil an erwachsenen Patienten mit Hämophilie B bestimmt. Als Datenbasis dient der Jahresbericht 2022(23 des DHR (115). Dem DHR sind

insgesamt 1.008 Patienten mit Hämophilie B ohne Hemmkörper zu entnehmen. Davon entfallen 724 Fälle auf erwachsene Patienten, was einem Anteil von 71,83 % entspricht. Überträgt man diesen Anteil auf die 979 gemeldeten Fälle des WFH (7), ergibt sich eine untere Grenze von **704** Erwachsenen mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren und eine obere Grenze von **724** direkt gemeldeten Fällen aus dem DHR (115).

Inhibitoren gegenüber FIX treten vor allem in den frühen Jahren auf, in der Regel bei Kleinkindern während der ersten 11 Expositionstage mit FIX-Ersatzprodukten (120). Dementsprechend sind die Angaben zu erwachsenen Patienten ohne aktuelle FIX-Inhibitoren mit Unsicherheiten behaftet.

Schritt 3: Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren

Von insgesamt 1.018 gemeldeten Patienten mit Hämophilie B weisen **447** Patienten eine schwere Hämophilie B auf (siehe Tabelle 3-3). Dies entspricht einem Anteil von 43,91 %. Bezogen auf Schritt 2 ergibt sich hieraus eine Spanne von **310-318** erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren.

Schritt 4: Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren in der GKV

Im Oktober 2024 (Stand 01.10.2024) waren laut Bundesministerium für Gesundheit insgesamt 36.003.752 Männer in der GKV versichert (117). Der Bevölkerungsstand betrug zum 30.06.2024 41.817.887 Männer (116). Demnach beträgt der Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland 86,10 %. Für die Behandlung mit Marstacimab kommen demnach **267-274** erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren als GKV-Versicherte infrage.

Schritt 5: Kinder/Jugendliche mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren

Marstacimab ist für die Behandlung erwachsener Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Im dritten Schritt wird der Anteil an Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie B bestimmt. Als Datenbasis dient der Jahresbericht 2022/23 des DHR (115). Dem DHR sind insgesamt 1.008 Patienten mit Hämophilie B ohne Inhibitoren zu entnehmen. Davon entfallen 284 Fälle auf Kinder und Jugendliche, was einem Anteil von 28,17 % entspricht. Überträgt man diesen Anteil auf die 979 gemeldeten Fälle mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren des WFH (7), ergibt sich eine untere Grenze von **276** Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren und eine obere Grenze von **284** direkt gemeldeten Fällen aus dem DHR (115).

Schritt 6: Kinder/Jugendliche mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren

Von insgesamt 1.018 gemeldeten Patienten aus dem DHR (115) mit Hämophilie B weisen **447** Patienten eine schwere Hämophilie B auf (siehe Tabelle 3-3). Dies entspricht einem Anteil von 43,91 %. Bezogen auf Schritt 5 (276-284 Kinder/Jugendliche mit Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren) ergibt sich hieraus eine Spanne von **122-125** Kindern/Jugendlichen mit schwerer Hämophilie B, ohne FIX-Inhibitoren.

Schritt 7: Jugendliche 12-17 Jahre mit schwerer Hämophilie B ohne aktuelle FIX-Hemmkörper

Marstacimab ist indiziert für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren. Dem DHR sind lediglich Angaben zu Kindern und Jugendlichen ohne aktuelle Inhibitoren zu entnehmen, ohne eine detaillierte Darstellung zu der Altersverteilung (115). Von insgesamt 7.444.500 Kindern und Jugendlichen in Deutschland sind 2.436.700 zwischen 12 und 17 Jahre alt, was einem Anteil von 32,73 % entspricht 2024 (118). Geht man davon aus, dass die Altersgruppen in der Hämophilie B gleich verteilt sind, entspräche dies ausgehend von Schritt 6 (Kinder/Jugendliche mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren) **40-41** Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerer Hämophilie B, ohne FIX-Inhibitoren.

Inhibitoren gegenüber FIX treten vor allem in den frühen Jahren auf, in der Regel bei Kleinkindern während der ersten 11 Expositionstage mit FIX-Ersatzprodukten (120). Dementsprechend sind die Angaben zu erwachsenen Patienten ohne aktuellen FIX-Inhibitoren mit Unsicherheiten behaftet.

Schritt 8: Jugendliche 12-17 Jahre mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren in der GKV

Im Oktober 2024 (Stand 01.10.2024) waren laut Bundesministerium für Gesundheit insgesamt 36.003.752 Männer in der GKV versichert (117). Der Bevölkerungsstand betrug zum 30.06.2024 41.817.887 Männer (116). Demnach beträgt der Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland 86,10 %. Für die Behandlung mit Marstacimab kommen demnach **35-36** Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren als GKV-Versicherte infrage.

Schritt 9: Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren

Ausgehend von Schritt 3 und Schritt 7 ergeben sich **350-359** Patienten ≥ 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren.

Schritt 10: Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren in der GKV

Ausgehend von Schritt 4 und Schritt 8 ergeben sich **302-310** Patienten ≥ 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren in der GKV.

Einordnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Es liegen mehrere Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Hämophilie B vor. Für die Einordnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Vergleich zu früheren Verfahren im Anwendungsgebiet wird sich auf die aktuellsten Verfahren bezogen, bei denen eine ähnliche Zielpopulation dargestellt wurde (schwere Hämophilie B und/oder keine FIX-Inhibitoren und/oder Patienten ab 12 Jahren). Es wurden hierfür die Verfahren zu Etranacogen Dezaparvovec (Vorgangsnummer 2023-05-01-D-937), zu Nonacog beta pegol (Vorgangsnummer 2017-11-01-D-322), zu Eftrenonacog alfa (Vorgangsnummer 2023-08-01-D-961) und zu Albutrepenonacog alfa (Vorgangsnummer 2021-10-15-D-734)

herangezogen (121-124). Dabei wurden vom G-BA die in Tabelle 3-6 gelisteten Patientenzahlen festgeschrieben.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der Hämophilie B

Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Etranacogen Dezaparvovec (Hemgenix®)	Erwachsene Patienten; Schwere bis mittelschwere Hämophilie B; ohne FIX-Inhibitoren in Vorgeschichte	ca. 340
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Patienten mit Hämophilie B ab einem Alter von 12 Jahren	500-570
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Patienten mit Hämophilie B; alle Altersklassen	560-720
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)	Patienten mit Hämophilie B; alle Altersklassen	560-720

FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch
Quelle: Beschlüsse des G-BA zu den genannten Wirkstoffen (121-124)

Marstacimab ist zugelassen für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren (63, 64). Unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen (Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B [Schritt 2a]; Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B [Schritt 4a]) liegen die im vorliegenden Dossier ermittelten GKV-Patienten mit 302-310 Patienten in einer vergleichbaren Größenordnung wie im Verfahren von Etranacogen Dezaparvovec, welches auch Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B einschließt (121) und daher mit ca. 340 Patienten mehr Patienten in der Zielpopulation aufweist.

Im Verfahren zu Nonacog beta pegol liegt die Patientenzahl mit 500-570 Patienten (122) deutlich höher als die im vorliegenden Dossier ermittelte Patientenzahl von 302-310 Patienten in der GKV. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass im Verfahren zu Nonacog beta pegol zum einen alle Schweregrade der Hämophilie B eingeschlossen wurden und zum anderen nicht nach dem Vorhandensein von Inhibitoren differenziert wurde.

Die in den Verfahren zu Eftrenonacog alfa (123) bzw. zu Albutrepenonacog alfa (124) ermittelte Patientenzahl von 560-720 Patienten ist ebenfalls deutlich höher als die im vorliegenden Dossier ermittelte Patientenzahl von 302-310 Patienten in der GKV, dies begründet sich darin, dass in den Verfahren zu Eftrenonacog alfa bzw. zu Albutrepenonacog alfa zum einen alle Schweregrade der Hämophilie B sowie alle Altersklassen eingeschlossen wurden und zum anderen nicht nach dem Vorhandensein von Inhibitoren differenziert wurde.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei der Hämophilie B handelt es sich um eine angeborene Blutgerinnungsstörung, welche auf das defekte F9-Gen zurückzuführen ist. Durch die X-gonosomale Vererbung sind vor allem Männer von der schweren oder mittelschweren Verlaufsform betroffen. Frauen hingegen weisen meist milde oder asymptomatische Verläufe auf, können jedoch als Trägerinnen des defekten Gens infrage kommen und dieses an ihre Söhne weitervererben. Eine weitere Zunahme der Häufigkeit kann zudem durch neue Mutationen im F9-Gen verursacht werden. Diese Mutationen können spontan auftreten und zu neuen Fällen der Krankheit führen, auch wenn es keine familiäre Vorgeschichte gibt. Insgesamt ist mit Ausnahme der allgemeinen Entwicklung der Lebendgeburten mit keiner wesentlichen Änderung der Geburtsprävalenz zu rechnen. Zu beachten gilt des Weiteren, dass gemäß der aktuellen Fachinformation eine Behandlung mit Marstacimab nur für Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B infrage kommt und keine FIX-Inhibitoren nachgewiesen werden können.

Mit Etranacogen Dezaparvovec wurde 2023 ein gentherapeutisch wirksamer Arzneistoff zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte in der EU zugelassen. Das Ziel der einmaligen Infusion mit einem Gentherapeutikum besteht darin, eine Kopie der kodierenden Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA)-Sequenz des menschlichen Faktors IX in Hepatozyten einzubringen, um die Ursache der Hämophilie-B-Erkrankung zu beheben (61). Jedoch ist der Einsatz von Etranacogen Dezaparvovec auf solche Leistungserbringer beschränkt, die an der geforderten anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) mitwirken (125). Somit ist der Einfluss neuartiger Gentherapien auf die Anzahl der GKV-Patienten in den nächsten 5 Jahren nicht abschätzbar.

Es ist daher anzunehmen, dass der Anteil an GKV-Versicherten im vorliegenden Anwendungsgebiet in den nächsten 5 Jahren bis in das Jahr 2030 gleichbleiben wird (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in den Jahren 2025-2030 in Deutschland

Jahr	Entwicklung der männlichen Bevölkerung	Entwicklung der männlichen Bevölkerung ≥ 12 Jahre ^a	GKV-Patienten, männlich ≥ 12 Jahre mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren
2025	41.681.000	36.652.900	302-310
2026	41.735.400	36.704.600	302-310
2027	41.780.000	36.754.400	302-310
2028	41.815.000	36.809.500	302-310
2029	41.840.600	36.857.300	302-310
2030	41.856.900	36.895.000	302-310

a: Angabe basierend auf der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2 [Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat])
b: Es wird angenommen, dass die Anzahl der GKV-Patienten bis 2029 gleich bleiben werden.
FIX: Faktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quellen: Destatis, 2023 (118); Pfizer Pharma GmbH, 2024 (119)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Marstacimab	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren ^a	nicht belegt	Gesamt: 302-310 davon 12-17 Jahre: 35-36 ≥ 18 Jahre: 267-274

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der Zulassung von Marstacimab und auf Basis der verfügbaren Evidenz in Modul 4 des vorliegenden Dossiers.
a: Der G-BA setzt voraus, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor IX (FIX) substituionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt im Sinne einer Routineprophylaxe (126).
FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Um von der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung auf die bei der GKV versicherten Patienten in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt und dieser auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation angewendet.

Für das Anwendungsgebiet liegt keine randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*, RCT) vor, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Marstacimab mit der zVT ermöglicht. Daten eines intra-individuellen Vergleichs zeigen, dass die Behandlung mit Marstacimab im Vergleich zur zVT gleichwertig ist.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Angaben aus dem DHR, dem WHF, Leitlinien, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik, Verlauf und Therapie von Hämophilie B im Allgemeinen sowie speziell zu schwerer Hämophilie B herangezogen. Zur Ermittlung der Patienten in der GKV wurden Angaben vom BMG und dem Statistischen Bundesamt (DESTATIS) herangezogen. Weiterhin wurden Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):45.
2. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935-9.
3. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thrombosis and haemostasis. 2001;85(3):560.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2020;26:1-158.
5. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. The Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
6. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. New England Journal of Medicine. 2001;344(23):1773-9.
7. World Federation of Hemophilia (WHF). Report on the Annual Global Survey 2023. October 2024. Verfügbar unter: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf>. [Zugriff am: 19.11.2024]
8. Smith KT. Genetic Counseling: Helping families bridge the gap with key information. 2018. Verfügbar unter: <https://hemaware.org/life/genetic-counseling>. [Zugriff am: 03.09.2024]
9. Miller CH, Bean CJ. Genetic causes of haemophilia in women and girls. Haemophilia. 2021;27(2):e164-e79.
10. Volk T, Rosenthal C, von Heymann C. Anästhesiologie - Kapitel 10.1 Gerinnungsphysiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2009. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-001-2165>. [Zugriff am: 15.11.2024]
11. Chaudhry R US, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways. [Updated 2023 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.

- Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>. [Zugriff am: 18.12.2024]
12. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence For Intrinsic Blood Clotting. *Science (New York, NY)*. 1964;145(3638):1310-2.
 13. Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol*. 2006;208(3):327-39.
 14. Ragni MV. Novel alternate hemostatic agents for patients with inhibitors: beyond bypass therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):605-9.
 15. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in The Blood Clotting Mechanism, And Its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*. 1964;202:498-9.
 16. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(4):326-36.
 17. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(12):3142-53.
 18. Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE, et al. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1722-31.
 19. Maroney SA, Mast AE. New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2015;13 Suppl 1(0 1):S200-7.
 20. Chowdary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *International Journal of Hematology*. 2020;111(1):42-50.
 21. Stern D, Brett J, Harris K, Nawroth P. Participation of endothelial cells in the protein C-protein S anticoagulant pathway: the synthesis and release of protein S. *Journal of Cell Biology*. 1986;102(5):1971-8.
 22. Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. *Cell and Tissue Research*. 2022;387(3):391-8.
 23. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmélec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *The Journal of Pediatrics*. 2002;141(4):548-52.
 24. *Aerzteblatt*. INR- statt Quick-Wert Auf vergleichbaren Nenner gebracht. 2000. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=23373>. [Zugriff am: 16.02.2024]
 25. Barthels M, Tiede A, Ziemer S. Grundlagen der Gerinnungsdiagnostik. In: *Das Gerinnungskompandium*, edited by M. Barthels- Georg Thieme Verlag KG 2012.
 26. Doherty TM, Kelley A. Bleeding Disorders. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
 27. Konkle B, Fletcher SN. Hemophilia B,. 2023.
 28. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019;17(6):344-51.
 29. Muller J, Miesbach W, Pruller F, Siegemund T, Scholz U, Sachs UJ, et al. An Update on Laboratory Diagnostics in Haemophilia A and B. *Hamostaseologie*. 2022;42(4):248-60.
 30. Pittman DD, Carrieri C, Soares H, McKay J, Tan CY, Liang JZ, et al. Field Study and Correlative Studies of Factor IX Variant FIX-R338L in Participants Treated with Fidanacogene Elaparvovec. *Thrombosis and haemostasis*. 2024.
 31. Marlar RA, Strandberg K, Shima M, Adcock DM. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. *European Journal of Haematology*. 2020;104(1):3-14.

32. D'Angiolella LS, Cortesi PA, Rocino A, Coppola A, Hassan HJ, Giampaolo A, et al. The socioeconomic burden of patients affected by hemophilia with inhibitors. *European Journal of Haematology*. 2018;101(4):435-56.
33. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;81(1):82-93.
34. Puetz J, Soucie JM, Kempton CL, Monahan PE, Investigators HTC. Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia*. 2014;20(1):25-31.
35. Fijnvandraat K, Cnossen MH, Leebeek FW, Peters M. Diagnosis and management of haemophilia. *BMJ*. 2012;344:e2707.
36. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*. 2005;11(5):452-8.
37. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Michael Soucie J, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *British journal of haematology*. 2011;152(2):211-6.
38. Zanon E, Manara R, Milan M, Brandolin B, Mapelli D, Mardari R, et al. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thromb Res*. 2014;134(4):851-5.
39. Zanon E, Pasca S. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. *Blood Transfus*. 2019;17(5):378-84.
40. Blanchette VS, McCready M, Achonu C, Abdolell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2003;9 Suppl 1:19-26.
41. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
42. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Econ Rev*. 2018;8(1):1.
43. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24 Suppl 6:44-9.
44. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Review of Hematology*. 2018;11(8):673-83.
45. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(s2):1-23.
46. Paredes AC, Teixeira P, Almeida A, Pinto PR. Prevalence and Interference of Chronic Pain Among People With Hemophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2021;22(10):1134-45.
47. Krämer EL. Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk und Ellenbogengelenk: Universitäts- und Landesbibliothek Bonn; 2013.

48. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):535-44.
49. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(13):2038-44.
50. Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, PÉRez-Garrido R, Gringeri A, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-52.
51. Rodriguez-Merchan EC. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Reviews*. 2019;35:1-6.
52. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(4):411-8.
53. Rodríguez-Merchán EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Reviews*. 2019;4(5):165-73.
54. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf. [Zugriff am: 15.11.2024]
55. National Bleeding Disorders Foundation (NBDF). MASAC Document #267: MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A and B with and without Inhibitors. 2022. Verfügbar unter: <https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors>. [Zugriff am: 03.09.2024]
56. Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7(6):1269-80.
57. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia*. 2014;20(3):362-8.
58. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG). Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts über die nach § 21 Transfusionsgesetz gemeldeten Daten. Bericht für das Jahr 2022. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/21-tfg/21-tfg-berichte/2022-tfg-21-bericht.pdf?blob=publicationFile&v=2>. [Zugriff am: 15.07.2024]
59. Marketing Research Bureau (MRB). DATA & ANALYSIS OF IMMUNOGLOBULIN SUPPLY AND PLASMA REQUIREMENTS IN EUROPE 2010-2021 2023. Verfügbar unter: https://marketingresearchbureau.com/wp-content/uploads/2023/05/MRB_EU_SOHO_Figures1.pdf?msg_pos=2. [Zugriff am: 15.07.2024]
60. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. Treatment options in hemophilia. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2019;116(47):791.

61. CSL Behring GmbH. Fachinformation Hemgenix®(Etranacogen dezaparvovec) 1×10^{13} Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2024.
62. Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R, Eichler H, Koscielny J, Holzhauer S, et al. [Gene therapy of Hemophilia: Recommendations from the German, Austrian, and Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research (GTH)]. *Hamostaseologie*. 2023;43(3):196-207. Genterapie der Hamophilie: Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH).
63. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation Hympavzi® (Marstacimab) Stand: 19. November 2024.
64. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Hympavzi® (Marstacimab) Stand: November 2024.
65. Hart DP, Matino D, Astermark J, Dolan G, d'Oiron R, Hermans C, et al. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B. *Therapeutic advances in hematology*. 2022;13:20406207221085202.
66. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379(9824):1447-56.
67. Zhang Y, Roberts J, Bensen-Kennedy D, Jacobs I, Santagostino E, Voigt C, et al. Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(11):2132-40.
68. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(24):2313-23.
69. Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):768-76.
70. Ay C, Perschy L, Rejtö J, Kaider A, Pabinger I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Annals of Hematology*. 2020;99(12):2763-71.
71. Skinner MW. WFH: Closing the global gap – achieving optimal care. *Haemophilia*. 2012;18(s4):1-12.
72. Ragni MV. New and Emerging Agents for the Treatment of Hemophilia: Focus on Extended Half-Life Recombinant Clotting Proteins. *Drugs*. 2015;75(14):1587-600.
73. Kruis IC, Driessens MH. Pain while injecting emicizumab predominant in children, a report of Dutch patient experiences. *Haemophilia*. 2023;29(2):689-91.
74. Furlan R, Krishnan S, Vietri J. Patient and parent preferences for characteristics of prophylactic treatment in hemophilia. *Patient Preference Adherence*. 2015;9:1687-94.
75. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(4):392-6.
76. von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia*. 2017;23(4):566-74.
77. Hermans C, Marino R, Lambert C, Mangles S, Sommerer P, Rives V, et al. Real-World Utilisation and Bleed Rates in Patients with Haemophilia B Who Switched to Recombinant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP): A Retrospective International Analysis. *Advances in Therapy*. 2020;37(6):2988-98.
78. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-46.

79. ABF Apotheke. Reisen mit Hämophilie. 2024. Verfügbar unter: <https://www.haemophilie-und-ich.de/leben-mit-haemophilie/reisen-mit-haemophilie/#c26260>. [Zugriff am: 16.02.2024]
80. Bidlingmaier C, Olivieri M, Schilling FH, Kurnik K, Pekrul I. Health Care Transition of Adolescents and Young Adults with Haemophilia: the Situation in Germany and the Munich experience. *Hamostaseologie*. 2020;40(1):97-104.
81. Brand B, Dunn S, Kulkarni R. Challenges in the management of haemophilia on transition from adolescence to adulthood. *Eur J Haematol*. 2015;95 Suppl 81:30-5.
82. Quon D, Reding M, Guelcher C, Peltier S, Witkop M, Cutter S, et al. Unmet needs in the transition to adulthood: 18- to 30-year-old people with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015;90 Suppl 2:S17-22.
83. Gabriel J. Understanding the challenges to vascular access in an ageing population. *British Journal of Nursing*. 2017;26(14):S15-S23.
84. van Balen EC, Wesselo ML, Baker BL, Westerman MJ, Coppens M, Smit C, et al. Patient Perspectives on Novel Treatments in Haemophilia: A Qualitative Study. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research*. 2020;13(2):201-10.
85. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. *Patient Preference and Adherence*. 2018;12:431-41.
86. Kempton CL, Recht M, Neff A, Wang M, Buckner TW, Soni A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: Patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-70.
87. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, Sidonio R, Kessler CM, Clark DB, et al. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers—Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. *European Journal of Haematology*. 2018;100(6):592-602.
88. Miners, Sabin, Tolley, Jenkinson, Kind, Lee. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(6):378-85.
89. Burke T, Asghar S, O'Hara J, Chuang M, Sawyer EK, Li N. Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHES II real-world burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):521.
90. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:941-57.
91. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-18.
92. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012;18(10):1570-4.
93. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-8.
94. Lillicrap D. Extending half-life in coagulation factors: where do we stand? *Thromb Res*. 2008;122 Suppl 4:S2-8.

95. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol.* 2007;138(5):580-6.
96. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia.* 2012;18(3):e173-87.
97. Kaczmarek R, Herzog RW. Treatment-induced hemophilic thrombosis? *Mol Ther.* 2022;30(2):505-6.
98. Wood JP, Ellery PER, Maroney SA, Mast AE. Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood.* 2014;123(19):2934-43.
99. Vincent LM, Tran S, Livaja R, Benseid TA, Milewicz DM, Dahlbäck B. Coagulation factor V(A2440G) causes east Texas bleeding disorder via TFPI α . *J Clin Invest.* 2013;123(9):3777-87.
100. MacDonald S, White D, Langdown J, Downes K, Thomas W. Investigation of patients with unclassified bleeding disorder and abnormal thrombin generation for physiological coagulation inhibitors reveals multiple abnormalities and a subset of patients with increased tissue factor pathway inhibitor activity. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(3):246-55.
101. Mehic D, Tolios A, Hofer S, Ay C, Haslacher H, Rejtö J, et al. Elevated levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with mild to moderate bleeding tendency. *Blood Adv.* 2021;5(2):391-8.
102. Duckers C, Simioni P, Spiezia L, Radu C, Gavasso S, Rosing J, et al. Low plasma levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with congenital factor V deficiency. *Blood.* 2008;112(9):3615-23.
103. Kahr Rasmussen N, Berg B, Christiansen ASL, Neergaard JS, Ter-Borch G, Hildebrand EA, et al. The Concizumab Pen-Injector is Easy to Use and Preferred by Hemophilia Patients and Caregivers: A Usability Study Assessing Pen-Injector Handling and Preference. *Patient Prefer Adherence.* 2024;18:1713-27.
104. Maggio MC, Vergara B, Porcelli P, Corsello G. Improvement of treatment adherence with growth hormone by easypodTM device: experience of an Italian centre. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):113.
105. Coutant R, Tauber M, Demaret B, Henocque R, Brault Y, Montestruc F, et al. Treatment burden, adherence, and quality of life in children with daily GH treatment in France. *Endocr Connect.* 2023;12(4).
106. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, Yaworsky A, Palladino A, Gross H, et al. Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:781-93.
107. Tanaka T, Sato T, Yuasa A, Akiyama T, Tawseef A. Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children. *Pediatr Int.* 2021;63(10):1185-91.
108. Pfizer Inc. Interim Full Clinical Study Report Protocol B7841005: An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity \leq 2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. 2023.
109. Roche Registration GmbH. Fachinformation Hemlibra[®] (Emicizumab). Stand: Februar 2024.

110. World Federation of Hemophilia (WFH). World Bleeding Disorders Registry (WBDR) - 2022 Data Report. 2023. Verfügbar unter: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2361.pdf>. [Zugriff am: 19.11.2024]
111. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Annals of internal medicine*. 2019;171(8):540-6.
112. Deutsches Hämophileregister (DHR). FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophileregister (DHR). 2024. Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=3. [Zugriff am: 19.11.2024]
113. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) vom 01. Juli 1998 (BGBl. I, S. 1752). Zuletzt geändert durch Art. 1a G v. 11.5.2023 I Nr. 123. 2023.
114. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Das Deutsche Hämophileregister (DHR) im Paul-Ehrlich-Institut (PEI). 2024. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.htm>. [Zugriff am: 11.12.2024]
115. Deutsches Hämophileregister (DHR). Jahresbericht 2022/2023. 2024.
116. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 (Quartalszahlen). 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>. [Zugriff am: 19.11.2024]
117. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar bis Oktober 2024. Stand: 20. Februar 2024. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 19.11.2024]
118. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsvorausberechnungen, Code: 12421-0002 (Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Variante-02 Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat [G2L2W2]). 2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1708425489734#abreadcrumb>. [Zugriff am: 19.11.2024]
119. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer MA EEIG. Herleitung der Patientenzahlen für die Zielpopulation von Marstacimab-Hämophilie B. 2024.
120. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(06):578-89.
121. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B). 19. Oktober. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6233/2023-10-19_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_D-937.pdf. [Zugriff am: 17.11.2024]

122. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nonacog beta pegol. 19. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3290/2018-04-19_AM-RL-XII_Nonacog-beta-pegol_D-322_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.11.2024]
123. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Eftrenonacog alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Hämophilie B)). 1. Februar. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6456/2024-02-01_AM-RL-XII_Eftrenonacog-alfa_D-961_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.10.2024]
124. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Albutrepenonacog alfa (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Hämophilie B, kongenitaler Faktor-IX-Mangel). 7. April. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5377/2022-04-07_AM-RL-XII_Albutrepenonacog_alfa_D-734_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.11.2024]
125. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Etranacogen Dezaparvovec (Hämophilie B); Beschränkung der Versorgungsbefugnis. 12. Mai. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6010/2023-05-12_AM-RL-XII_Etranacogen-Dezaparvovec_2022-AbD-005_Forderung_BAnz.pdf. [Zugriff am: 21.11.2024]
126. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-087 Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B. 30. Juli 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Marstacimab (Hypavzi®) <i>Übliche empfohlene Dosis:</i>	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	kontinuierlich, 1x wöchentlich 150 mg Marstacimab; initiale Ladedosis: 300 mg	52,1	1	52,1
		kontinuierlich, 1x wöchentlich 300 mg Marstacimab; initiale Ladedosis: 300 mg	52,1	1	52,1
<i>Patienten-individuelle Dosis^a:</i>					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL					
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	40 I.E./kg KG 1x alle 3-4 Tage	91,3-121,7	1	91,3-121,7
Nonacog gamma (Rixubis®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener	40-60 I.E./kg KG 1x alle 3-4 Tage	91,3-121,7	1	91,3-121,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren				
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit EHL					
Albutreponacog alfa (Idelvion®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	35-50 I.E./kg KG 1x wöchentlich	52,1	1	52,1
		<i>Falls gut eingestellt:</i> 75 I.E./kg KG 1x alle 10 Tage oder	36,5	1	36,5
		75 I.E./kg KG 1x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Eftrenonacog alfa (Alprolix®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	50 I.E./kg KG 1x wöchentlich	52,1	1	52,1
		oder 100 I.E./kg KG 1x alle 10 Tage	36,5	1	36,5
		<i>Falls gut eingestellt:</i> 100 I.E./kg KG 1x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	40 I.E./kg KG 1x wöchentlich	52,1	1	52,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	ohne FIX-Inhibitoren				
Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)					
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen (Haemonine®) ^b	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	20-40 I.E./kg KG 1x alle 3-4 Tage	91,3-121,7	1	91,3-121,7
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche kann bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle von Blutungsereignissen vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird (1).</p> <p>b: Kosten für pdFIX SHLbeispielhaft an Haemonine® dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine (2-5).</p> <p>EHL: Verlängerte Halbwertszeit; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; pdFIX: Aus Plasma gereinigter FIX; rFIX: Rekombinanter FIX; SHL: Standard-Halbwertszeit</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Marstacimab (Hypmavzi®) wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel) ohne Faktor IX-Inhibitoren.

Die empfohlene Dosis für Patienten ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 35 kg ist eine initiale Ladedosis von 300 mg Marstacimab, gefolgt von 150 mg Marstacimab einmal wöchentlich. Die Gabe erfolgt jeweils durch eine subkutane Injektion. Es ergeben sich 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche kann bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle von Blutungsereignissen

vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Dosen über 300 mg pro Woche zu empfehlen.

Der Behandlungsmodus von Marstacimab wurde der Fachinformation entnommen (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Zielpopulation von Marstacimab umfasst ausschließlich Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit schwerer Hämophilie B, welche substituionspflichtig in Form einer Routineprophylaxe sind (6), sodass als zVT ausschließlich rFIX SHL, rFIX EHL und pdFIX für die Prophylaxe-Behandlung dargestellt werden. Hierbei handelt es sich um die Produkte Nonacog alfa (BeneFix[®]), Nonacog gamma (Rixubis[®]), Albutrepenonacog alfa (Idelvion[®]), Eftrenonacog alfa (Alprolix[®]) und Nonacog beta pegol (Refixia[®]). Für die Produktklasse der pdFIX-Präparate wird im Dossier beispielhaft Haemonine[®] dargestellt³. Die Behandlungsmodi sind der jeweiligen gültigen Fachinformation entnommen worden (7-11) (12).

Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL

Nonacog alfa (BeneFix[®])

Nonacog alfa wird im Rahmen der kontinuierlichen Prophylaxe-Behandlung in einer Dosierung von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) alle 3-4 Tage gegeben. Besonders bei jüngeren Patienten können manchmal kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (7). Daraus ergeben sich 91,3-121,7 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Nonacog gamma (Rixubis[®])

Nonacog gamma wird im Rahmen der kontinuierlichen Prophylaxe-Behandlung in einer Dosierung von 40-60 I.E./kg KG alle 3-4 Tage gegeben. Rixubis ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert (8). Daraus ergeben sich 91,3-121,7 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit EHL

Albutrepenonacog alfa (Idelvion[®])

Albutrepenonacog alfa wird im Rahmen der kontinuierlichen Prophylaxe-Behandlung in einer Dosierung von 35-50 I.E./kg KG einmal wöchentlich verabreicht. Idelvion kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (9). Daraus ergeben sich 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Bei Patienten, die gut auf das wöchentliche Therapieschema eingestellt sind, kann die Dosierung auf bis zu 75 I.E./kg KG hochgesetzt und das Dosierungsintervall auf alle 10 oder 14 Tage herabgesetzt werden (9). Aus einer Gabe alle 10 Tage resultieren 36,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr und aus einer Gabe alle 14 Tage ergeben sich 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

³ Es sind unterschiedliche Fertigarzneimittel verfügbar. Analog zur Vorgehensweise des G-BA werden die Kosten der pdFIX-Präparate im vorliegenden Dossier beispielhaft an einem Präparat dargestellt.

Eftrenonacog alfa (Alprolix®)

Eftrenonacog alfa wird im Rahmen der kontinuierlichen Prophylaxe-Behandlung in einer Dosierung von 50 I.E./kg KG einmal wöchentlich oder in einer Dosierung von 100 I.E./kg KG einmal alle 10 Tage gegeben. Alprolix kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (10). Daraus ergeben sich bei einer wöchentlichen Gabe 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr und bei einer 10-tägigen Gabe 36,5 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Patienten, die gut auf das Therapieschema alle 10 Tage eingestellt sind, können gegebenenfalls mit einem Dosierungsintervall alle 14 Tage oder mehr behandelt werden (10). Hieraus resultieren entsprechend 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Nonacog beta pegol (Refixia®)

Nonacog beta pegol wird im Rahmen der kontinuierlichen Prophylaxe-Behandlung in einer Dosierung von 40 I.E./kg KG einmal wöchentlich gegeben. Refixia® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (11). Daraus ergeben sich 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

*Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)**Haemonine®*

Das Plasmapräparat Haemonine® wird im Rahmen der kontinuierlichen Prophylaxe-Behandlung in einer Dosierung von 20-40 I.E./kg KG alle 3-4 Tage gegeben. Besonders bei jüngeren Patienten können manchmal kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein. Haemonine® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter (12). Daraus ergeben sich 91,3-121,7 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Erwachsene Patienten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Marstacimab (Hypavzi®) Übliche empfohlene Dosis: Patientenindividuelle Dosis ^a :	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	52,1	150 mg Marstacimab; initiale Ladedosis: 300 mg	1. Jahr: 7.965 mg 54 vorgefüllte Pens Folgejahre: 7.815 mg 53 vorgefüllte Pens
		52,1	300 mg Marstacimab; initiale Ladedosis: 300 mg	15.630 mg 106 vorgefüllte Pens
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL				
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	91,3-121,7	3.500 I.E.	319.550-425.950 I.E. 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 91,3 Durchstechflaschen á 500 I.E. 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 500 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nonacog gamma (Rixubis®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	91,3-121,7	3.500-5.250 I.E.	319.550-638.925 I.E. 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 91,3 Durchstechflaschen á 500 I.E. 121,7 Durchstechflaschen á 3000 I.E., 121,7 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 250 I.E.
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit EHL				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) <i>wöchentliche Gabe</i> <i>Falls gut eingestellt: alle 10 Tage</i> <i>Falls gut eingestellt: alle 14 Tage</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	52,1 36,5 26,1	3.250-4.500 I.E. 6.500 I.E. 6.500 I.E.	169.325-234.450 I.E. 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E., 52,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. 104,2 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. 237.250 I.E. 36,5 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. 169.650 I.E. 26,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) <i>wöchentliche Gabe</i> <i>oder</i> <i>alle 10 Tage</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	52,1 36,5	4.500 I.E. 8.750 I.E.	234.450 I.E. 104,2 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. 319.375 I.E. 73 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 250 I.E. 228.375 I.E.
<i>Falls gut eingestellt: alle 14 Tage</i>		26,1	8.750 I.E.	104,4 Durchstechflaschen á 2.000 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 250 I.E.
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	52,1	3.500 I.E.	182.350 I.E. 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E.
Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)				
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen (Haemonine®) ^b	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	91,3-121,7	2.000-3.500 I.E.	182.600-425.950 I.E. 182,6 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. 365,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 500 I.E.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche kann bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle von Blutungsereignissen vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird (1).</p> <p>b: Kosten für pdFIX SHL beispielhaft an Haemonine[®] dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine (2-5).</p> <p>EHL: Verlängerte Halbwertszeit; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; pdFIX: Aus Plasma gereinigter FIX; rFIX: Rekombinanter FIX; SHL: Standard-Halbwertszeit</p>				

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Marstacimab (Hypavzi [®]) Übliche empfohlene Dosis:	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	52,1	150 mg Marstacimab; initiale Ladedosis: 300 mg	1. Jahr: 7.965 mg 54 vorgefüllte Pens Folgejahre: 7.815 mg 53 vorgefüllte Pens
Patientenindividuelle Dosis ^a :	ohne FIX-Inhibitoren	52,1	300 mg Marstacimab; initiale Ladedosis: 300 mg	15.630 mg 106 vorgefüllte Pens
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL				
Nonacog alfa (BeneFIX [®])	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	91,3-121,7	2.000-3.000 I.E.	182.600-365.100 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren			91,3 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 I.E.
Nonacog gamma (Rixubis®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	91,3-121,7	2.000-4.500 I.E.	182.600-547.650 I.E. 91,3 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. 121,7 Durchstechflaschen á 3000 I.E., 121,7 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 500 I.E.
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit EHL				
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) wöchentliche Gabe	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	52,1	1.750-3.750 I.E.	91.175-195.375 I.E. 52,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E., 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E.- 52,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p><i>Falls gut eingestellt: alle 10 Tage</i></p> <p><i>Falls gut eingestellt: alle 14 Tage</i></p>		<p>36,5</p> <p>26,1</p>	<p>3.750-5.750 I.E.</p> <p>3.750-5.750 I.E.</p>	<p>136.875-209.875 I.E.</p> <p>36,5 Durchstechflaschen á 3.500 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 250 I.E.</p> <p>36,5 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 250 I.E.</p> <p>97.875-150.075 I.E.</p> <p>26,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 250 I.E.</p> <p>26,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 250 I.E.</p>
<p>Eftrenonacog alfa (Alprolix®) <i>wöchentliche Gabe</i></p>	<p>Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren</p>	<p>52,1</p>	<p>2.500-3.750 I.E.</p>	<p>130.250-195.375 I.E.</p> <p>52,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E.</p> <p>52,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E.</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>alle 10 Tage</i>		36,5	5.000-7.500 I.E.	182.500-273.750 I.E. 36,5 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., und 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. 73 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 500 I.E.
<i>Falls gut eingestellt: alle 14 Tage</i>		26,1	5.000-7.500 I.E.	130.500-195.750 I.E. 26,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. 52,2 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 500 I.E.
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	52,1	2.000-3.000 I.E.	104.200-156.300 I.E. Minimum: 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. Maximum: 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E.
Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)				
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen (Haemonine®) ^b	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B	91,3-121,7	1.000-3.000 I.E.	91.300-365.100 I.E. 91,3 Durchstechflaschen á 1.000 I.E.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	(angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren			365,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E.
<p>a: Eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche kann bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle von Blutungsereignissen vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird (1).</p> <p>b: Kosten für pdFIX SHL beispielhaft an Haemonine® dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine (2-5).</p> <p>EHL: Verlängerte Halbwertszeit; FIX: Faktor IX; I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; pdFIX: Aus Plasma gereinigter FIX; rFIX: Rekombinanter FIX; SHL: Standard-Halbwertszeit</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird aus den jeweiligen Angaben gemäß der Fachinformation hinsichtlich Behandlungsmodus, Dosierung und Behandlungstage pro Patient pro Jahr ermittelt. Die Dosierung der Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Behandlung der Hämophilie B werden in Abhängigkeit vom Körpergewicht eines Patienten dosiert. Zur Berechnung der Therapiekosten wird analog zu den bisherigen Nutzenbewertungen in der Hämophilie B (vgl. Nutzenbewertung zu Nonacog beta pegol (13) das durchschnittliche Körpergewicht für Männer (85,8 kg) laut Mikrozensus herangezogen (14). Bei der Berechnung der Therapiekosten für Jugendliche wird von einer durchschnittlichen Gewichtsspanne von 47,6-74,6 kg ausgegangen, wobei sich die untere Grenze auf Angaben des Mikrozensus 2017 (15) für 12-Jährige bezieht und die obere Grenze auf Angaben des Mikrozensus 2021 für 17-jährige (16) bezieht.

Bei der Auswahl der Packungen finden die jeweils wirtschaftlichsten Packungsalternativen für die GKV Berücksichtigung. Informationen zu den verfügbaren Packungen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2024) entnommen.

Nach Rekonstitution sollten die Arzneimittel der zVT sofort verwendet werden. Anfallender Verwurf wurde rechnerisch berücksichtigt, was der Spruchpraxis des G-BA entspricht.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Verbrauch zu Marstacimab basieren auf den Angaben der aktuellen Fachinformation. Die empfohlene Dosierung von Marstacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist eine initiale Ladedosis von 300 mg Marstacimab, anschließend erfolgt eine wöchentliche Gabe von 150 mg Marstacimab. Die Gabe erfolgt jeweils als subkutane Injektion. Bei unzureichender Kontrolle von Blutungsereignissen kann eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden (1).

Der Jahresverbrauch pro Patient berechnet sich wie folgt: jeder vorgefüllte Pen enthält 150 mg Marstacimab in 1 ml Lösung. Bei einer Gabe von 150 mg Marstacimab ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 7.815 mg Marstacimab pro Patient, dies entspricht 53 vorgefüllten Pens. Im 1. Jahr entsteht aufgrund einer initialen Ladedosis von einmalig 300 mg ein Jahresverbrauch pro Patient von 7.965 mg, dies entspricht 54 vorgefüllten Pens. Im Falle einer Gabe von 300 mg Marstacimab ergibt sich ein Jahresverbrauch von 15.630 mg Marstacimab, dies entspricht 106 vorgefüllten Pens pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL

Nonacog alfa (BeneFIX®)

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauchs zu Nonacog alfa basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 40 I.E./kg KG alle 3-4 Tage (7). Daraus ergeben sich 91,3-121,7 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Erwachsene Patienten:

Für erwachsene männliche Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 85,8 kg werden pro Gabe 3.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination wird für eine Gabe 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG alle 4 Tage (3.500 I.E. x 91,3 Behandlungstage) und beträgt 319.550 I.E., hierfür werden 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 91,3 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG alle 3 Tage (3.500 I.E. x 121,7 Behandlungstage) und beträgt 425.950 I.E., hierfür werden 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für männliche Patienten von 12 bis < 18 Jahre mit einer durchschnittlichen Gewichtsspanne von 47,6-74,6 kg werden pro Gabe 2.000-3.000 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination wird für die Gabe von 2.000 I.E.

1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. und für die Gabe von 3.000 I.E. 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg alle 4 Tage (2.000 I.E. x 91,3 Behandlungstage) und beträgt 182.600 I.E., hierfür werden 91,3 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg alle 3 Tage (3.000 I.E. x 121,7 Behandlungstage) und beträgt 365.100 I.E., hierfür werden 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. benötigt.

Nonacog gamma (Rixubis®)

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauchs zu Nonacog gamma basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 40-60 I.E./kg KG alle 3-4 Tage (8). Daraus ergeben sich 91,3-121,7 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Erwachsene Patienten:

Für erwachsene männliche Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 85,8 kg werden pro Gabe 3.500-5.250 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden für eine Gabe 3.500 I.E. 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt. Für die Gabe 5.250 I.E. werden 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E., 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG alle 4 Tage (3.500 I.E. x 91,3 Behandlungstage) und beträgt 319.550 I.E., hierfür werden 91,3 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 91,3 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 60 I.E./kg KG alle 3 Tage (5.250 I.E. x 121,7 Behandlungstage) und beträgt 638.925 I.E., hierfür werden 121,7 Durchstechflaschen á 3000 I.E., 121,7 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für männliche Patienten von 12 bis < 18 Jahre mit einer durchschnittlichen Gewichtsspanne von 47,6-74,6 kg werden pro Gabe 2.000-4.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden für eine Gabe 2.000 I.E. 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. benötigt. Für die Gabe 4.500 I.E. werden 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E., 1 Durchstechflasche á 1.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg alle 4 Tage (2.000 I.E. x 91,3 Behandlungstage) und beträgt 182.600 I.E., hierfür werden 91,3 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch

ergibt sich aus der Gabe von 60 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg alle 3 Tage (4.500 I.E. x 121,7 Behandlungstage) und beträgt 547.650 I.E., hierfür werden 121,7 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 121,7 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Rekombinanter FIX (rFIX) mit EHL

Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauchs zu Albutrepenonacog alfa basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 35-50 I.E./kg KG einmal wöchentlich. Für Patienten, die auf ein wöchentliches Therapieschema gut eingestellt sind, kann die Dosierung auf 75 I.E./kg KG erhöht und das Intervall auf alle 10 oder 14 Tage hochgesetzt werden (9). Für die wöchentliche Dosierung ergeben sich somit 52,1 Behandlungstage pro Jahr. Für gut eingestellte Patienten im Dosierungsintervall alle 10 Tage ergeben sich 36,5 Behandlungstage pro Jahr und für gut eingestellte Patienten im Dosierungsintervall alle 14 Tage ergeben sich 26,1 Behandlungstage pro Jahr.

Erwachsene Patienten:

Für erwachsene männliche Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 85,8 kg im wöchentlichen Dosierungsintervall werden pro Gabe 3.250-4.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden für eine Gabe 3.250 I.E. 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E., 1 Durchstechflasche á 1.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. benötigt. Für die Gabe 4.500 I.E. werden 2 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. herangezogen.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 35 I.E./kg KG einmal wöchentlich (3.250 I.E. x 52,1 Behandlungstage) und beträgt 169.325 I.E., hierfür werden 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E., 52,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 50 I.E./kg KG einmal wöchentlich (4.500 I.E. x 52,1 Behandlungstage) und beträgt 234.450 I.E. Hierfür werden 104,2 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Für gut eingestellte erwachsene männliche Patienten werden im 10- oder 14-tägigen Dosierungsintervall pro Gabe 6.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden 1 Durchstechflasche á 3.500 I.E., 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 1.000 I.E. herangezogen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt bei einer Dosierung von 6.500 I.E. alle 10 Tage bei 237.250 I.E. (6.500 I.E. x 36,5 Behandlungstage). Insgesamt werden 36,5 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. benötigt.

Bei einer Dosierung von 6.500 I.E. alle 14 Tage liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 169.650 I.E. ($6.500 \text{ I.E.} \times 26,1 \text{ Behandlungstage}$). Insgesamt werden 26,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. benötigt.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für männliche Patienten von 12 bis < 18 Jahre mit einer durchschnittlichen Gewichtsspanne von 47,6-74,6 kg im wöchentlichen Dosierungsintervall werden pro Gabe 1.750-3.750 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden für eine Gabe 1.750 I.E. 1 Durchstechflasche á 1.000 I.E., 1 Durchstechflasche á 500 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. benötigt. Für die Gabe 3.750 I.E. werden 1 Durchstechflasche á 3.500 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. herangezogen.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 35 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg einmal wöchentlich ($1.750 \text{ I.E.} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 91.175 I.E., hierfür werden 52,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E., 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 50 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg einmal wöchentlich ($3.750 \text{ I.E.} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 195.375 I.E., hierfür werden 52,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt.

Für gut eingestellte männliche Patienten von 12 bis < 18 Jahre werden im 10- oder 14-tägigen Dosierungsintervall pro Gabe 3.750-5.750 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden für eine Gabe 3.750 I.E. 1 Durchstechflasche á 3.500 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. herangezogen, für eine Gabe 5.750 I.E. werden 1 Durchstechflasche á 3.500 I.E., 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. herangezogen.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei einer Gabe alle 10 Tage errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 75 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg alle 10 Tage ($3.750 \text{ I.E.} \times 36,5 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 136.875 I.E., hierfür werden 36,5 Durchstechflaschen á 3.500 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 75 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg alle 10 Tage ($3.750 \text{ I.E.} \times 36,5 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 209.875 I.E., hierfür werden 36,5 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei einer Gabe alle 14 Tage errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 75 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von

47,6 kg alle 14 Tage (3.750 I.E. x 26,1 Behandlungstage) und beträgt 97.875 I.E., hierfür werden 26,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 75 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg alle 14 Tage (5.750 I.E. x 26,1 Behandlungstage) und beträgt 150.075 I.E., hierfür werden 26,1 Durchstechflaschen á 3.500 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt.

Eftrenonacog alfa (Alprolix®)

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauchs zu Eftrenonacog alfa basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation (10). Die empfohlene Dosierung beträgt 50 I.E./kg KG einmal wöchentlich oder 100 I.E./kg KG bei einem Intervall von 10 Tagen. Für Patienten, die auf ein 10-tägiges Therapieschema gut eingestellt sind, kann das Intervall gegebenenfalls auf 14 Tage oder mehr hochgesetzt werden (10). Für die wöchentliche Dosierung ergeben sich somit 52,1 Behandlungstage pro Jahr, für das 10-tägige Dosierungsintervall 36,5 Behandlungstage pro Jahr und für gut eingestellte Patienten im Dosierungsintervall alle 14 Tage fallen 26,1 Behandlungstage pro Jahr an.

Erwachsene Patienten:

Für erwachsene männliche Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 85,8 kg im wöchentlichen Dosierungsintervall werden pro Gabe 4.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden hierfür 2 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt.

Pro Jahr liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei einer einmal wöchentlichen Dosierung bei 234.450 I.E. (4.500 I.E. x 52,1 Behandlungstage). Hierbei werden im Jahr insgesamt 104,2 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Für Patienten, die mit 100 I.E./kg KG in einem 10-tägigen Intervall behandelt werden, werden 8.750 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden pro Gabe 2 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. 1 Durchstechflasche á 500 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. benötigt.

Für Patienten, die gut eingestellt sind und alle 14 Tage Alprolix® bekommen, werden ebenfalls 8.750 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden pro Gabe 4 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E benötigt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt bei einer Dosierung von 8.750 I.E. alle 10 Tage bei 319.375 I.E. (8.750 I.E. x 36,5 Behandlungstage). Insgesamt werden pro Patient pro Jahr 73 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt.

Bei gut eingestellten Patienten und einer Dosierung von 8.750 I.E. alle 14 Tage liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 228.375 I.E. ($8.750 \text{ I.E.} \times 26,1 \text{ Behandlungstage}$). Insgesamt werden pro Patient pro Jahr 104,4 Durchstechflaschen á 2.000 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für männliche Patienten von 12 bis < 18 Jahre mit einer durchschnittlichen Gewichtsspanne von 47,6-74,6 kg im wöchentlichen Dosierungsintervall werden pro Gabe 2.500-3.750 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden für die Gabe 2.500 I.E. 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt, für die Gabe 3.750 I.E. werden 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E., 1 Durchstechflasche á 500 I.E. und 1 Durchstechflasche á 250 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 50 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg einmal wöchentlich ($2.500 \text{ I.E.} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 130.250 I.E., hierfür werden 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 50 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg einmal wöchentlich ($3.750 \text{ I.E.} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 195.375 I.E., hierfür werden 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 250 I.E. benötigt.

Für Patienten, die mit 100 I.E./kg KG in einem 10-tägigen Intervall behandelt werden oder gut eingestellt sind und alle 14 Tage Alprolix[®] bekommen, werden jeweils 5.000-7.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden pro Gabe 5.000 I.E. 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 2.000 I.E. benötigt, für die Gabe 7.500 I.E. werden 2 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 1 Durchstechflasche á 1.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei einer Gabe in einem 10-tägigen Intervall errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 100 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg alle 10 Tage ($5.000 \text{ I.E.} \times 36,5 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 182.500 I.E., hierfür werden 36,5 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 100 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg alle 10 Tage ($7.500 \text{ I.E.} \times 36,5 \text{ Behandlungstage}$) und beträgt 273.750 I.E., hierfür werden 73 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 36,5 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 36,5 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei einer Gabe in einem 14-tägigen Intervall errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 100 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen

Gewicht von 47,6 kg alle 14 Tage (5.000 I.E. x 26,1 Behandlungstage) und beträgt 130.500 I.E., hierfür werden 26,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 100 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg alle 14 Tage (7.500 I.E. x 26,1 Behandlungstage) und beträgt 195.750 I.E., hierfür werden 52,2 Durchstechflaschen á 3.000 I.E., 26,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Nonacog beta pegol (Refixia®)

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauchs zu Nonacog beta pegol basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 40 I.E. einmal wöchentlich (11). Für die wöchentliche Dosierung ergeben sich somit 52,1 Behandlungstage pro Jahr.

Erwachsene Patienten:

Für erwachsene männliche Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 85,8 kg im wöchentlichen Dosierungsintervall werden pro Gabe 3.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination wird hierfür 1 Durchstechflasche á 3.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt.

Pro Jahr liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei einer einmal wöchentlichen Dosierung bei 182.350 I.E. (3.500 I.E. x 52,1 Behandlungstage). Insgesamt werden pro Patient pro Jahr 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. und 52,1 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für männliche Patienten von 12 bis < 18 Jahre mit einer durchschnittlichen Gewichtsspanne von 47,6-74,6 kg im wöchentlichen Dosierungsintervall werden pro Gabe 2.000-3.000 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination wird für die Gabe 2.000 I.E. 1 Packung á 2.000 I.E. und für die Gabe 3.000 I.E. 1 Packung á 3.000 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg einmal wöchentlich (2.000 I.E. x 52,1 Behandlungstage) und beträgt 104.200 I.E., hierfür werden 52,1 Durchstechflaschen á 2.000 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 50 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg einmal wöchentlich (3.000 I.E. x 52,1 Behandlungstage) und beträgt 156.300 I.E., hierfür werden 52,1 Durchstechflaschen á 3.000 I.E. benötigt.

Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)

Haemonine®

Die Berechnung zum Jahresdurchschnittsverbrauchs zu Haemonine® basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation. Die empfohlene Dosierung beträgt 20-40 I.E. einmal alle 3-

4 Tage (12). Bei einer Gabe alle 3 Tage ergeben sich 121,7 Behandlungstage pro Jahr, bei einer Gabe alle 4 Tage fallen 91,3 Behandlungstage pro Jahr an.

Erwachsene Patienten:

Für erwachsene männliche Patienten mit einem durchschnittlichen KG von 85,8 kg werden pro Gabe 2.000-3.500 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination werden für die Gabe von 2.000 I.E. 2 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. benötigt. Für 3.500 I.E. werden 3 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 1 Durchstechflasche á 500 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 20 I.E./kg KG alle 4 Tage (2.000 I.E. x 91,3 Behandlungstage) und beträgt 182.600 I.E., hierfür werden 182,6 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG alle 3 Tage (3.500 I.E. x 121,7 Behandlungstage) und beträgt 425.950 I.E. Hierfür werden 365,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. und 121,7 Durchstechflaschen á 500 I.E. benötigt.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren:

Für männliche Patienten von 12 bis < 18 Jahre mit einer durchschnittlichen Gewichtsspanne von 47,6-74,6 kg werden pro Gabe 1.000-3.000 I.E. benötigt. Basierend auf dem Grundsatz zur Wahl der wirtschaftlichsten Packungskombination wird für die Gabe von 1.000 I.E. 1 Durchstechflasche á 1.000 I.E. benötigt. Für 3.000 I.E. werden 3 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. benötigt.

Der minimale und maximale Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich wie folgt: der minimale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 20 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg alle 4 Tage (1.000 I.E. x 91,3 Behandlungstage) und beträgt 91.300 I.E., hierfür werden 91,3 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. benötigt. Der maximale Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Gabe von 40 I.E./kg KG bezogen auf Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 74,6 kg alle 3 Tage (3.000 I.E. x 121,7 Behandlungstage) und beträgt 365.100 I.E., hierfür werden 365,1 Durchstechflaschen á 1.000 I.E. benötigt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach

Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Marstacimab (Hympavzi®)	7.531,64 €	7.102,80 € (7.531,64 € - 426,84 € ^a - 2,00 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Rekombinanter Faktor FIX (rFIX) mit SHL		
<i>Nonacog alfa</i>		
BeneFIX® 3.000 I.E.	3.268,12 €	3.082,77 € (3.268,12 € - 183,35 € ^a - 2,00 € ^b)
BeneFIX® 2.000 I.E.	2.197,97 €	2.073,74 € (2.197,97 € - 122,23 € ^a - 2,00 € ^b)
BeneFIX® 500 I.E.	563,25 €	530,69 € (563,25 € - 30,56 € ^a - 2,00 € ^b)
<i>Nonacog gamma</i>		
Rixubis® 3.000 I.E.	3.371,46 €	3.180,21 € (3.371,46 € - 189,25 € ^a - 2,00 € ^b)
Rixubis® 2.000 I.E.	2.266,87 €	2.138,70 € (2.266,87 € - 126,17 € ^a - 2,00 € ^b)
Rixubis® 1.000 I.E.	1.150,73 €	1.085,65 € (1.150,73€ - 63,08 € ^a - 2,00 € ^b)
Rixubis® 500 I.E.	581,01 €	547,47 € (581,01 € - 31,54 € ^a - 2,00 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Rixubis® 250 I.E.	296,16 €	278,39 € (296,16 € - 15,77 € ^a - 2,00 € ^b)
Rekombinanter Faktor FIX (rFIX) mit EHL		
<i>Albutrepenonacog alfa</i>		
Idelvion® 3.500 I.E.	6.119,88 €	5.771,66 € (6.119,88 € - 346,22 € ^a - 2,00 € ^b)
Idelvion® 2.000 I.E.	3.521,78 €	3.321,94 € (3.521,78 € - 197,84 € ^a - 2,00 € ^b)
Idelvion® 1.000 I.E.	1.789,72 €	1.688,80 € (1.789,72 € - 98,92 € ^a - 2,00 € ^b)
Idelvion® 500 I.E.	904,64 €	853,18 € (904,64 € - 49,46 € ^a - 2,00 € ^b)
Idelvion® 250 I.E.	457,97 €	431,24 € (457,97 € - 24,73 € ^a - 2,00 € ^b)
<i>Eftrenonacog alfa</i>		
Alprolix® 3.000 I.E.	3.417,60 €	3.223,71 € (3.417,60 € - 191,89 € ^a - 2,00 € ^b)
Alprolix® 2.000 I.E.	2.297,62 €	2.167,69 € (2.297,62 € - 127,93 € ^a - 2,00 € ^b)
Alprolix® 1.000 I.E.	1.166,58 €	1.100,62 € (1.166,58 € - 63,96 € ^a - 2,00 € ^b)
Alprolix® 500 I.E.	588,95 €	554,97 € (588,95 € - 31,98 € ^a - 2,00 € ^b)
Alprolix® 250 I.E.	300,14 €	282,15 € (300,14 € - 15,99 € ^a - 2,00 € ^b)
<i>Nonacog beta pegol</i>		
Refixia® 3.000 I.E.	5.511,71 €	5.198,23 € (5.511,71 € - 311,48 € ^a - 2,00 € ^b)
Refixia® 2.000 I.E.	3.693,69 €	3.484,03 € (3.693,69 € - 207,66 € ^a - 2,00 € ^b)
Refixia® 500 I.E.	948,97 €	895,06 € (948,97 € - 51,91 € ^a - 2,00 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)^c		
Haemonine® 1.000 I.E.	1.145,60 €	1.052,84 € (1.145,60 € - 90,76€ ^a - 2,00 € ^b)
Haemonine® 500 I.E.	578,45 €	531,06 € (578,45 € - 45,39 ^a - 2,00 € ^b)
<p>a: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. Abweichend von Abs. 1 beträgt der Apothekenrabatt für verschreibungspflichtige Arzneimittel für den Zeitraum vom 01. Februar 2023 bis 31. Januar 2025 2,00 €.</p> <p>c: Kosten für pdFIX SHLbeispielhaft an Haemonine® dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine (2-5)</p> <p>Abs.: Absatz; GKV: Gesetzlich Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15. November 2024</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten pro Packung in Tabelle 3-12 berücksichtigen die aktuellen Apothekenabgabepreise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. November 2024. Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils wirtschaftlichste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Weder für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab noch für die zVT ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nicht zutreffend	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Nicht zutreffend	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nicht zutreffend			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Erwachsene Patienten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Marstacimab (Hypavzi®) <i>Übliche empfohlene Dosis</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	1. Jahr: 383.551,20 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	1. Jahr: 383.551,20 €
		Folgejahre: 376.448,40 €			Folgejahre: 376.448,40 €
		<i>Patienten-individuelle Dosis^a:</i> 752.896,80 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	752.896,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL					
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	332.438,32 € - 440.842,12 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	332.438,32 € - 440.842,12 €
Nonacog gamma (Rixubis®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B	342.946,56 € - 682.870,60 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	342.946,56 € - 682.870,60 €

 Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	(angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit EHL					
Albutreponacog alfa (Idelvion®) <i>Wöchentliche Gabe</i> <i>Falls gut eingestellt</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 288.424,94€ - 394.022,24 € <i>Alle 10 Tage:</i> 398.948,80 € oder <i>Alle 14 Tage:</i> 291.124,80 €	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 288.424,94 €- 394.022,24 € <i>Alle 10 Tage:</i> 398.948,80 € oder <i>Alle 14 Tage:</i> 291.124,80 €
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) <i>Wöchentliche Gabe</i> <i>10-tägige Gabe</i> <i>Falls gut eingestellt</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 258.602,90 € <i>Alle 10 Tage:</i> 346.508,80 € <i>Alle 14 Tage:</i> 251.986,50 €	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 257.020,86 € <i>10-tägige Gabe:</i> 346.508,80 € <i>Alle 14 Tage:</i> 250.209,69 €
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	322.944,37 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	322.944,37 €
Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)					
Haemonine® ^b	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	192.669,72 €- 450.128,76 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	192.669,72 €- 450.128,76 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
<p>a: Eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche kann bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle von Blutungsereignissen vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird (1).</p> <p>b: Kosten für pdFIX SHL beispielhaft an Haemonine® dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine (2-5)</p> <p>EHL: Verlängerte Halbwertszeit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; FIX: Faktor IX; pdFIX: plasmatischer Faktor IX; rFIX: rekombinanter Faktor IX; SHL: Standard-Halbwertszeit</p>					

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Marstacimab (Hypavzi®) <i>Übliche empfohlene Dosis:</i> <i>Patienten-individuelle Dosis^a:</i>	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	1. Jahr: 383.551,20 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	1. Jahr: 383.551,20 €
		Folgejahre: 376.448,40 €			Folgejahre: 376.448,40 €
	752.896,80 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	752.896,80 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL					
Nonacog alfa (BeneFIX®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel)	190.784,08 €- 376.097,94 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	190.784,08 €- 376.097,94 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	ohne FIX-Inhibitoren				
Nonacog gamma (Rixubis®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	196.760,40 €- 587.226,26 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	196.760,40 €- 587.226,26 €
Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit EHL					
Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) <i>Wöchentliche Gabe</i> <i>Falls gut eingestellt</i>	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 157.580,66 € - 328.753,70 € <i>Alle 10 Tage:</i> 229.507,30 €- 352.419,08 € oder <i>Alle 14 Tage:</i> 167.478,30 €- 257.170,68 €	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 157.580,66 €- 328.753,70 € <i>Alle 10 Tage:</i> 229.507,30 €- 352.419,08 € oder <i>Alle 14 Tage:</i> 167.478,30 €- 257.170,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Eftrenonacog alfa (Alprolix®) <i>Wöchentliche Gabe</i> <i>10-tägige Gabe</i> <i>Falls gut eingestellt</i>	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 144.300,98 €- 215.223,99 € <i>Alle 10 Tage:</i> 199.481,80 €- 296.587,66 € <i>Alle 14 Tage:</i> 145.567,80 €- 215.557,56 €	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	Nicht zutreffend Nicht zutreffend	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 144.300,98 €- 215.223,99 € <i>10-tägige Gabe:</i> 199.481,80 €- 296.587,66 € <i>Alle 14 Tage:</i> 145.567,80 €- 215.557,56 €
Nonacog beta pegol (Refixia®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	184.653,59 €- 275.506,19 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	184.653,59 €- 275.506,19 €
Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)					
Haemonine® ^b	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	96.861,28 €- 385.339,44 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	96.861,28 €- 385.339,44 €
<p>a: Eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche kann bei Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle von Blutungsereignissen vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird (1).</p> <p>b: Kosten für pdFIX SHLbeispielhaft an Haemonine® dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine (2-5)</p> <p>EHL: Verlängerte Halbwertszeit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; FIX: Faktor IX; pdFIX: plasmatischer Faktor IX; rFIX: rekombinanter Faktor IX; SHL: Standard Halbwertszeit</p>					

Zu bewertendes Arzneimittel

Marstacimab zielt auf die ursächliche Behandlung des FIX-Mangels ab, indem eine kontinuierliche, endogene FIX-Expression erreicht wird. Es ergeben sich Jahrestherapiekosten von 383.551,20 € im 1. Jahr und 376.448,40 € in den Folgejahren bei einer Gabe von 150 mg Marstacimab. Im Falle einer Gabe von 300 mg Marstacimab bei Patienten, bei denen die Kontrolle von Blutungsereignissen vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird, ergeben sich Jahrestherapiekosten von 752.896,80 €. Die Jahrestherapiekosten sind bei Jugendlichen und Erwachsenen gleich, da die Verabreichung von Marstacimab in einer fixen Dosierung erfolgt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Rekombinanter Faktor IX (rFIX) mit SHL****Nonacog alfa (BeneFIX®)**Erwachsene Patienten:*

Für Nonacog alfa ergeben sich konstante Jahrestherapiekosten in Höhe von 332.438,32 €-440.842,12 €, je nachdem welches Dosierungsintervall für den Patienten infrage kommt (alle 3 oder alle 4 Tage).

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für Nonacog alfa ergeben sich in Abhängigkeit des Körpergewichts (47,6-74,6 kg) Jahrestherapiekosten in Höhe von 190.784,08 €-376.097,94 €, je nachdem welches Dosierungsintervall für den Patienten infrage kommt (alle 3 oder alle 4 Tage).

*Nonacog gamma (Rixubis®)**Erwachsene Patienten:*

Für Nonacog gamma ergeben sich konstante Jahrestherapiekosten in Höhe von 342.946,56 €-682.870,60 €, je nachdem welches Dosierungsintervall für den Patienten infrage kommt (alle 3 oder alle 4 Tage).

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für Nonacog gamma ergeben sich in Abhängigkeit des Körpergewichts (47,6-74,6 kg) Jahrestherapiekosten in Höhe von 196.760,40 €-587.226,26 €, je nachdem welches Dosierungsintervall für den Patienten infrage kommt (alle 3 oder alle 4 Tage).

Rekombinanter FIX (rFIX) mit EHL*Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)**Erwachsene Patienten:*

Für Albutrepenonacog alfa ergeben sich bei einer wöchentlichen Gabe konstante Jahrestherapiekosten in Höhe von 288.424,94 €-394.022,24 €. Falls der Patient gut auf das wöchentliche Therapieschema eingestellt ist, kann auf ein Intervall alle 10 Tage oder alle

14 Tage umgestellt werden. Hierbei ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 398.948,80 € bei einer Gabe alle 10 Tage und 291.124,80 € bei einer Gabe alle 14 Tage.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für Albutrepenonacog alfa ergeben sich bei einer wöchentlichen Gabe in Abhängigkeit des Körpergewichts (47,6-74,6 kg) Jahrestherapiekosten in Höhe von 157.580,66 €-328.753,70 €. Falls der Patient gut auf das wöchentliche Therapieschema eingestellt ist, kann auf ein Intervall alle 10 Tage oder alle 14 Tage umgestellt werden. Hierbei ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 229.507,30 €-352.419,08 € bei einer Gabe alle 10 Tage und 167.478,30 €-257.170,68 € bei einer Gabe alle 14 Tage.

Eftrenonacog alfa (Alprolix®)

Erwachsene Patienten:

Für Eftrenonacog alfa ergeben sich bei wöchentlicher Gabe konstante Jahrestherapiekosten in Höhe von 257.020,86 € und bei einer Gabe alle 10 Tage von 346.508,80 €. Falls der Patient gut auf das wöchentliche Therapieschema eingestellt ist, kann auf ein Intervall alle 14 Tage umgestellt werden. Hierbei ergeben sich konstante Jahrestherapiekosten in Höhe von 250.209,69 €.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für Eftrenonacog alfa ergeben sich bei wöchentlicher Gabe in Abhängigkeit des Körpergewichts (47,6-74,6 kg) Jahrestherapiekosten in Höhe von 144.300,98 €-215.223,99 € und bei einer Gabe alle 10 Tage von 199.481,80 €-296.587,66 €. Falls der Patient gut auf das wöchentliche Therapieschema eingestellt ist, kann auf ein Intervall alle 14 Tage umgestellt werden. Hierbei ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 145.567,80 €-215.557,56 €.

Nonacog beta pegol (Refixia®)

Erwachsene Patienten:

Für Nonacog beta pegol ergeben sich konstante Jahrestherapiekosten in Höhe von 322.944,37 €.

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für Nonacog beta pegol ergeben sich in Abhängigkeit des Körpergewichts (47,6-74,6 kg) Jahrestherapiekosten in Höhe von 184.653,59 €-275.506,19 €

Plasmatischer Faktor IX (pdFIX)

Haemonine®

Erwachsene Patienten:

Für den Blutgerinnungsfaktor IX Haemonine® ergeben sich konstante Jahrestherapiekosten in Höhe von 192.669,72 €-450.128,76 €, je nachdem welches Dosierungsintervall für den Patienten infrage kommt (alle 3 oder alle 4 Tage).

Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahre:

Für Haemonine® ergeben sich Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit des Körpergewichts (47,6-74,6 kg) in Höhe von 96.861,28 €-385.339,44 €, je nachdem welches Dosierungsintervall für den Patienten infrage kommt (alle 3 oder alle 4 Tage).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Anteil der Patienten, die sich für eine Antikörpertherapie mit Marstacimab entscheiden, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht belastbar abgeschätzt werden, da z. B. Patientenpräferenzen eine wichtige und schwer kalkulierbare Rolle spielen.

Einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Marstacimab haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Die Patienten in der Zielpopulation müssen für eine Behandlung mit Marstacimab infrage kommen. Gemäß der aktuellen Fachinformation ist Marstacimab bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Marstacimab sowie weiteren der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation enthaltenen Bestandteilen kontraindiziert (1).

Patientenpräferenzen in Deutschland

In den Studien zu Marstacimab wurden bisher keine Patientenpräferenzen untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen. Derzeit ist unklar, wie viele Patienten eine Antikörpertherapie erhalten werden. Die subkutane Applikation einer fixen Dosis mittels eines Pens ist jedoch für den Patienten praktischer als eine intravenöse Infusion von Faktorersatzprodukten, außerdem ist durch die lange Halbwertszeit und den Wirkmechanismus von Marstacimab eine einmal wöchentliche Gabe ausreichend um die Patienten die ganze Woche über gleichmäßig vor Blutungsereignissen zu schützen, daher könnte sich die Patientenpräferenz in Richtung einer Therapie mit Marstacimab verschieben.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Therapie mit dem Antikörper Marstacimab erfolgt ausschließlich ambulant, eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist nicht nötig.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Abschätzung der möglichen Änderungen der Versorgungsanteile in der Zukunft ist aktuell im Anwendungsgebiet nicht möglich. Es ergeben sich keine Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zu Kosten, Verbrauch und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Marstacimab und den Vergleichswirkstoffen, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten sowie der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte basieren auf den aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenpreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2024).

Anhand der Angaben in den Fachinformationen und der für die Arzneimitteltherapien ausgewiesenen Preise erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Marstacimab und die Vergleichstherapien (17).

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.3.8 aufgelistet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation Hymravzi® (Marstacimab) Stand: 19. November 2024.
2. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation AlphaNine® 500/1000. Stand: Juni 2021.
3. Octapharma GmbH. Fachinformation Octanine® F 500/1000. Stand: Januar 2024.
4. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 600 I.E. Stand: Oktober 2024.
5. Takeda GmbH. Fachinformation IMMUNINE 1200 I.E. Stand: Oktober 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-087 Marstacimab zur Behandlung der Hämophilie A und B. 30. Juli 2024.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation BeneFIX® (Nonacog alfa) 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E. Stand: September 2020.
8. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation RIXUBIS (Nonacog gamma). Stand: Juli 2022.
9. CSL Behring GmbH. Fachinformation IDELVION (Albutrepenonacog alfa) 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Stand: September 2023.
10. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ALPROLIX (Eftrenonacog alfa). Stand: Januar 2024.
11. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol). Stand: November 2023.
12. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemonine® 500/1000 (Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen). Stand: Mai 2024.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 590. Nonacog beta pegol (Hämophilie B) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2169/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nonacog-beta-pegol_D-322.pdf. [Zugriff am: 16.08.2024]
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 20.11.2024]

15. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=7561656&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=69480855&p_version=2&p_thema_id=127&p_thema_id2=1&p_thema_id3=&p_thema_id4=&D.000=3739&D.003=42&D.100=1010. [Zugriff am: 16.12.2024]
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=7561656&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=99903789&p_version=3&p_thema_id=127&p_thema_id2=1&p_thema_id3=&p_thema_id4=&D.000=3743&D.003=42&D.100=1010. [Zugriff am: 16.12.2024]
17. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer MA EEIG. Jahrestherapiekosten-Hämophilie B. 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Marstacimab entnommen (1).

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

Hympavzi 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 Hympavzi angewendet werden, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Für Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Behandlung von Patienten mit akuter schwerer Erkrankung

Bei akuten schweren Erkrankungen mit erhöhter Expression von Gewebefaktor, wie z. B. Infektionen, Sepsis und Quetschungen, könnte die Verstärkung der Entzündungsreaktion durch die gleichzeitige Hemmung des 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

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

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

Umstellung auf Hymravzi

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

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Hypavzi 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 Hypavzi abgesetzt wurde.

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Thromboembolische Ereignisse

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

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

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

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

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

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen

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

Dosis des Gerinnungsfaktorkonzentrats. Bitte beachten Sie die Produktinformation des angewendeten Gerinnungsfaktorkonzentrats.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Patienten mit Faktor-Inhibitoren

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

Einfluss von Marstacimab auf Gerinnungstests

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

Sonstige Bestandteile

Polysorbatgehalt

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

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Studien zur Anwendung von Marstacimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Marstacimab wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Hymfavzi bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schadet oder ob es die Reproduktionsfähigkeit beeinflusst. Hymfavzi sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt, wobei zu berücksichtigen ist, dass während der Schwangerschaft und nach der Geburt ein erhöhtes Thromboserisiko besteht und dass verschiedene Schwangerschaftskomplikationen mit einem erhöhten Risiko für eine disseminierte intravasale Koagulopathie (disseminated intravascular coagulation, DIC) verbunden sind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Marstacimab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Marstacimab auf die Milchproduktion oder den Übergang in die Muttermilch durchgeführt. Es ist bekannt, dass humanes 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

Hymfavzi 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.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze oder Fertigpen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel kann aus dem Kühlschrank genommen und im Originalkarton einmalig für einen Zeitraum von höchstens 7 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden. Das Arzneimittel darf anschließend nicht erneut gekühlt werden. Vor Ablauf des Zeitraums für die Lagerung bei Raumtemperatur muss das Arzneimittel verwendet oder verworfen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B) der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation entnommen (1).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (1).

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorisation safety study, PASS) zur Bewertung der Sicherheit von Marstacimab bei Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B anhand realer Daten aus Hämophilieregistern	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management- Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Europäische Union (EU)-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im EU-RMP ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken gemäß EU-RMP

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	keine
Wichtige potenzielle Risiken	Thromboembolie
Fehlende Informationen	keine
EU: Europäische Union; FIX: Faktor IX; RMP: Risikomanagement-Plan	

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-RMP ist in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Thromboembolie	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> SmPC Abschnitt 4.4 <i>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> Packungsbeilage Abschnitt 2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Durchführung einer Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorisation safety study, PASS)
Fehlende Informationen		
Keine		
EU: Europäische Union; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; RMP: Risk-Management-Plan Quelle: (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation/EPAR-Produktinformation (1) und die Zusammenfassung des EU-RMP herangezogen (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation Hymravzi® (Marstacimab) Stand: 19. November 2024.
2. Pfizer Inc. HYMPAVZI (Marstacimab) Risk Management Plan. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Die nachfolgenden Angaben wurden der EPAR-Produktinformation von Marstacimab entnommen (1).

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der EPAR-Produktinformation von Marstacimab ist November 2024.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand EBM-Katalog: 4. Quartal 2024 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation Hympavzi[®] (Marstacimab) Stand: 19. November 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online-Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). 2024.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle

Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num-mer	Studien-titel	Name des Studien-registers /der Studien-ergebnis-daten-bank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer an deut-schen Prüf-stellen
1	B7841001	Clinical-trials (1)	abge-schlossen		Ja	(2)	41	0
2	B7841002	Clinical-trials (3)	abge-schlossen		Ja	(4)	3	0
3	B7841003	Clinical-trials (5)	abge-schlossen		Ja	(4)	1	0
4	B7841005	Clinical-trials (6)	laufend	28.09.2024	Ja	(4)	27	0
5	B7841007	Clinical-trials (7)	laufend	04.04.2023	Ja	(4)	24	0
6	B781008	Clinical-trials (8)	laufend	03.10.2023	Nein	(4)	6	0
7	B7841009	Clinical-trials (9)	abge-schlossen		Ja		22	0
8	B7841010	Clinical-trials (10)	abge-schlossen		Ja	(2)	1	0
Gesamt: 0								
In Prozent (%): 0								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; LPI/LPFV: Letzter eingeschlossener Patient; NCT: Nationale klinische Studien; SAS: Statistical Analysis System								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. NCT02531815 - Titel: A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects. 2016. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02531815?term=NCT02531815&rank=1>. [Zugriff am: 11.12.2024]
2. Pfizer Inc. Table 2 Summary of German Subjects in B784 Studies. 2024.
3. ClinicalTrials.gov. NCT02974855 - Titel: A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. 2019. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02974855?term=B7841002&rank=2>. [Zugriff am: 11.12.2024]
4. Pfizer Inc. Table 1 Summary of German Subjects in B784 Studies. 2024.
5. ClinicalTrials.gov. NCT03363321 - Titel: A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. 2021. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03363321>. [Zugriff am: 11.12.2024]
6. ClinicalTrials.gov. NCT03938792 - Titel: An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis. 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03938792>. [Zugriff am: 11.12.2024]
7. ClinicalTrials.gov. NCT05145127 - Titel: AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF MARSTACIMAB PROPHYLAXIS IN SEVERE (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) HEMOPHILIA A PARTICIPANTS WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY ≤2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS. 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05145127>. [Zugriff am: 11.12.2024]
8. ClinicalTrials.gov. NCT05611801 - Titel: AN OPEN-LABEL STUDY IN PEDIATRIC (<18 YEARS OF AGE), SEVERE HEMOPHILIA A PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY =2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS COMPARING 12 MONTHS OF HISTORICAL STANDARD TREATMENT TO MARSTACIMAB PROPHYLAXIS. 2024. Verfügbar unter:

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05611801?term=B7841008&rank=2>.

[Zugriff am: 13.12.2024]

9. ClinicalTrials.gov. NCT04832139 - Titel: A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS. 2022. Verfügbar unter:

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04832139?term=B7841009&rank=1>.

[Zugriff am: 11.12.2024]

10. ClinicalTrials.gov. NCT04878731 - Titel: A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA. 2023. Verfügbar unter:

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04878731?term=B7841010&rank=1>.

[Zugriff am: 11.12.2024]