

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Marstacimab (Hympavzi®)

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

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.01.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens in der Hämophilie A und der Hämophilie B	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate (Annualized Bleeding Rate)
AIR	Annualisierte Infusionsrate (Annualized Infusion Rate)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated partial thromboplastin time)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
DIC	Disseminierte Intravasale Koagulopathie (Disseminated Intravascular Coagulation)
EHL	Verlängerte Halbwertszeit (Extended Half Life)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII, Faktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haem-A-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
Haemo-QoL	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents
HAL	Haemophilia Activities List
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification)
ID	Identifikationsnummer
IgG	Immunglobulin G
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mAK	Monoklonaler Antikörper
mg	Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n	Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis
pedHAL	Pediatric Hemophilia Activities List
PGIC-H	Patient Global Impression of Change-Hemophilia
PT	Preferred Term
PT	Prothrombinzeit (Prothrombin Time)
PZN	Pharmazentralnummer
rFIX	Rekombinante Faktor IX-Produkte
rFVIII	Rekombinante Faktor VIII-Produkte
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL	Standard-Halbwertszeit (Standard Half Life)
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Friedrichstr. 110 10117 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Marstacimab
Handelsname:	Hympavzi®
ATC-Code:	B02BX11
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45368
Pharmazentralnummer (PZN)	19281214 (Fertigpen)
ICD-10-GM-Code	D66 D67
Alpha-ID	Hämophilie A: I13236, I27818, I85129, I64329, I13235, I27819, I64327, I1908, I72424, I109615, I89988, I77228, I77614, I81076 Hämophilie B: I1910, I75183, I27820, I85128, I27821, I132976, I1909, I85137, I77225, I77224
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Marstacimab wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor VIII-Inhibitoren	18.11.2024	A
Marstacimab wird angewendet zur 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	18.11.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX; kg: Kilogramm		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten und Emicizumab
B	Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren	Eine Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor IX-Präparaten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm;		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12. Juni 2024 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (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 A und Hämophilie B folgende zVT fest:

Hämophilie A:

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

Hämophilie B:

- 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 Blutgerinnungsfaktor VIII (Faktor VIII, FVIII) bzw. Blutgerinnungsfaktor IX (Faktor IX, FIX) substituierungspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate zVT.

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

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.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab im zugelassenen Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A bzw. schweren Hämophilie B wird auf Basis eines intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleichs (nachfolgend kurz als intra-individueller Vergleich bezeichnet) von Studiendaten der pivotalen Studie BASIS (B7841005) bewertet. Die Studie besteht aus einer 6-monatigen Beobachtungsphase, in welcher die Patienten ihre verschriebene Routinebehandlung (Prophylaxetherapie oder On-Demand-Behandlung mit Faktorerersatzprodukten bzw. Bypass-Therapien) erhalten, gefolgt von einer aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab über einen Zeitraum von 12 Monaten. Dieses Studiendesign ermöglicht es, im Rahmen der Nutzenbewertung einen intra-individuellen Vergleich von Marstacimab gegenüber einer Standardtherapie mit Gerinnungsfaktoren für Patienten mit schwerer Hämophilie A bzw. schwerer Hämophilie B durchzuführen. Dieser Vergleich wurde bereits im Zulassungsprozess der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens können die Ergebnisse aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen werden (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens in der Hämophilie A und der Hämophilie B

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Hämophilie A	Hämophilie B	
Mortalität			Kein Zusatznutzen
Tod jeglicher Ursache	Darstellung im Rahmen der UE		
Morbidität			Kein Zusatznutzen
Blutungsereignisse			
Detaillierte Darstellung der Blutungsereignisse:			
ABR Gesamtblutungen Adjustierte ABR	6,19 [4,28; 8,95] vs. 10,25 [7,11; 14,79]	5,15 [2,73; 9,72] vs. 3,84 [1,95; 7,57]	
Rate Ratio	0,60 [0,36; 1,02]; p = 0,057	1,34 [0,53; 3,39]; p = 0,536	
ABR behandelte Blutungen Adjustierte ABR	5,21 [3,46; 7,86] vs. 9,15 [6,10; 13,74]	4,60 [2,30; 9,19] vs. 3,27 [1,56; 6,84]	
Rate Ratio	0,57 [0,32; 1,01]; p = 0,056	1,41 [0,51; 3,88]; p = 0,507	
ABR unbehandelte Blutungen Adjustierte ABR	0,98 [0,53; 1,79] vs. 1,10 [0,59; 2,08]	0,53 [0,19; 1,49] vs. 0,57 [0,18; 1,82]	
Rate Ratio	0,88 [0,37; 2,13]; p = 0,783	0,93 [0,20; 4,37]; p = 0,923	
ABR spontane Blutungen Adjustierte ABR	4,81 [3,14; 7,36] vs. 7,36 [4,82; 11,24]	2,88 [1,50; 5,51] vs. 2,92 [1,47; 5,78]	
Rate Ratio	0,65 [0,36; 1,19]; p = 0,164	0,99 [0,38; 2,54]; p = 0,977	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Hämophilie A	Hämophilie B	
ABR traumatische Blutungen <i>Adjustierte ABR</i>	1,35 [0,87; 2,09] vs. 2,89 [1,90; 4,40]	2,21 [0,88; 5,57] vs. 0,93 [0,31; 2,77]	
Rate Ratio	0,47 [0,25; 0,85]; p = 0,014	2,39 [0,57; 10,03]; p = 0,233	
ABR Gewebeblutungen <i>Adjustierte ABR</i>	1,52 [0,93; 2,48] vs. 3,99 [2,49; 6,38]	1,49 [0,69; 3,25] vs. 1,26 [0,52; 3,03]	
Rate Ratio	0,38 [0,19; 0,75]; p = 0,005	1,19 [0,37; 3,84]; p = 0,775	
ABR Gelenkblutungen <i>Adjustierte ABR</i>	4,77 [3,11; 7,31] vs. 6,97 [4,55; 10,66]	3,78 [2,03; 7,01] vs. 2,70 [1,37; 5,35]	
Rate Ratio	0,68 [0,37; 1,25]; p = 0,218	1,40 [0,56; 3,51]; p = 0,477	
ABR Zielgelenkblutungen <i>Adjustierte ABR</i>	2,61 [1,24; 5,53] vs. 4,15 [1,98; 8,74]	2,21 [0,81; 6,07] vs. 0,91 [0,28; 2,91]	
Rate Ratio	0,63 [0,22; 1,81]; p = 0,390	2,43 [0,52; 11,33]; p = 0,259	
Patienten ohne Blutungen <i>Adjustierte ABR</i>	24 (36,9) vs. 21 (32,3)	9 (50,0); vs. 7 (38,9)	
Risk Ratio	1,14 [0,71; 1,84]; p = 0,581	1,29 [0,61; 2,70]; p = 0,506	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Hämophilie A	Hämophilie B	
Patienten ohne Zielgelenke <i>Adjustierte ABR</i>	56 (86,2) vs. 53 (81,5)	15 (83,3) vs. 17 (94,4)	
Risk Ratio	1,06 [0,91; 1,23]; p = 0,476	0,88 [0,70; 1,12]; p = 0,297	
FVIII/FIX-Ersatztherapie			
AIR <i>Adjustierte AIR</i>	7,78 [5,22; 11,89] vs. 12,88 [8,56; 19,36]	6,32 [3,07; 13,01] vs. 4,84 [2,28; 10,19]	
Rate Ratio	0,61 [0,34; 1,09]; p = 0,097	1,31 [0,46; 3,71]; p = 0,616	
Annualisierter FVIII- / FIX-Verbrauch <i>LS-Mittelwert</i>	193,45 [74,25; 312,65] vs. 355,38 [236,18; 474,58]	296,83 [114,16; 479,49] vs. 284,97 [102,31; 467,64]	
LS-Mittelwerts- differenz	-161,93 [-330,51; 6,64]; p = 0,060	11,85 [-246,47; 270,18]; p = 0,926	
Gesundheitszustand			
EQ-5D VAS	10 (15,4) vs. 14 (21,5)	1 (5,6) vs. 2 (11,1)	
Risk Ratio:	0,70 [0,33; 1,48]; p = 0,351	0,63 [0,05; 8,63]; p = 0,732	
PGIC-H	59 (90,8) vs. 27 (41,5)	17 (94,4) vs. 6 (33,3)	
Risk Ratio:	2,14 [1,58; 2,89]; p < 0,001	2,98 [1,42; 6,24]; p = 0,004	
Körperliche Funktionsfähigkeit			
HJHS	1 (1,5) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 1 (5,6)	
Risk Ratio:	3,16 [0,13; 76,19]; p = 0,479	0,33 [0,01; 7,68]; p = 0,492	
HAL	4 (8,2) vs. 5 (10,2)	3 (21,4) vs. 0 (0,0)	
Risk Ratio:	0,77 [0,19; 3,18]; p = 0,718	5,27 [0,27; 103,17]; p = 0,274	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit	
	Hämophilie A	Hämophilie B		
pedHAL	5 (31,3) vs. 1 (6,3)	1 (25,0) vs. 0 (0,0)		
Risk Ratio:	4,47 [0,56; 35,43]; p = 0,156	3,00 [0,16; 57,36]; p = 0,466		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Haem-A-QoL	8 (16,3) vs. 6 (12,2)	2 (14,3) vs. 1 (7,1)		
Risk Ratio	1,31 [0,48; 3,61]; p = 0,602	1,91 [0,19; 19,33]; p = 0,584		
Haemo-QoL	4 (25,0) vs. 1 (6,3)	0 (0,0) vs. 2 (50,0)		
Risk Ratio:	4,00 [0,50; 31,98]; p = 0,191	0,20 [0,01; 3,20]; p = 0,255		
Verträglichkeit				Kein Zusatznutzen
UE jeglichen Schweregrades	31 (47,7) vs. 12 (16,7)	14 (77,8) vs. 7 (36,8)		
Schwere UE	2 (3,1) vs. 0 (0,0)	1 (5,6) vs. 1 (5,3)		
SUE	2 (3,1) vs. 1 (1,4)	0 (0,0) vs. 1 (5,3)		
UE, die zum Tod führten	Keine	Keine		
UE, die zum Therapieabbruch führten	Keine	Keine		
UE, die zum Studienabbruch führten	Keine	Keine		
UESI				
UESI: COVID-19				
UE jeglichen Grades	8 (12,3) vs. 2 (2,8)	3 (16,7) vs. 1 (5,3)		
Schwere UE	Keine	Keine		
SUE				
UESI: Herzrhythmusstörungen				
UE jeglichen Grades	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)		
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Hämophilie A	Hämophilie B	
SUE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
UESI: Embolische und thromboembolische Ereignisse			
UE jeglichen Grades	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 1 (5,3)	
UESI: Gastrointestinale Varizen/Hämorrhoiden			
UE jeglichen Grades	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
UESI: Hämodynamische Ödeme, Ergüsse und Flüssigkeitsüberlastung			
UE jeglichen Grades	1 (1,5) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	1 (1,5) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
UESI: Hämorrhagien			
UE jeglichen Grades	5 (7,7) vs. 2 (2,8)	4 (22,2) vs. 1 (5,3)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	2 (3,1) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
UESI: Hepatische Störungen			
UE jeglichen Grades	1 (1,5) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
UESI: Überempfindlichkeit			
UE jeglichen Grades	2 (3,1) vs. 2 (2,8)	1 (5,6) vs. 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
UESI: Bluthochdruck			
UE jeglichen Grades	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	1 (5,6) vs. 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Hämophilie A	Hämophilie B	
UESI: Reaktionen an der Einstichstelle			
UE jeglichen Grades	8 (12,3) vs. 0 (0,0)	1 (5,6) vs. 0 (0,0)	
Schwere UE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
SUE	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	0 (0,0) vs. 0 (0,0)	
UE nach SOC und PT: Jegliche UE (Häufigkeit ≥10% oder ≥10 Ereignisse und Häufigkeit ≥1%)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	12 (18,5) vs. 4 (5,6)	4 (22,2) vs. 4 (21,1)	
COVID-19 (PT)	8 (12,3) vs. 2 (2,8)	3 (16,7) vs. 1 (5,3)	
Pharyngitis (PT)	n.b.	2 (11,1) vs. 1 (5,3)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	11 (16,9) vs. 1 (1,4)	n.b.	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	8 (12,3) vs. 4 (5,6)	2 (11,1) vs. 0 (0,0)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	7 (10,8) vs. 3 (4,2)	3 (16,7) vs. 1 (5,3)	
Kontusion (PT)	n.b.	2 (11,1) vs. 0 (0,0)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	7 (10,8) vs. 2 (2,8)	3 (16,7) vs. 0 (0,0)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit	
	Hämophilie A	Hämophilie B		
Erkrankungen des Nervensystems				
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	n.b.	3 (16,7) vs. 0 (0,0)		
Kopfschmerzen (PT)	n.b.	3 (16,7) vs. 0 (0,0)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	n.b.	3 (16,7) vs. 0 (0,0)		
Gefäßerkrankungen				
Gefäßerkrankungen (SOC)	n.b.	3 (16,7) vs. 0 (0,0)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	n.b.	1 (5,6) vs. 2 (10,5)		
Untersuchungen				
Untersuchungen (SOC)	7 (10,8) vs. 0 (0,0)	2 (11,1) vs. 0 (0,0)		
UE nach SOC und PT: Schwere / Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %)				
Erkrankungen des Nervensystems				
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	n.b.	1 (5,6) vs. 0 (0,0)		
Kopfschmerzen (PT)	n.b.	1 (5,6) vs. 0 (0,0)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	n.b.	0 (0,0) vs. 1 (5,3)		
Infektiöse Enterokolitis (PT)	n.b.	0 (0,0) vs. 1 (5,3)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab vs. Routineprophylaxe Patienten mit Ereignis [n (%); n (%)]/ Effektschätzer (Effektschätzer [95 %-KI]) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert		Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Hämophilie A	Hämophilie B	
UE nach SOC und PT: SUE / Häufigkeit ≥ 5 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥1 %)			
Produktprobleme			
Produktprobleme (SOC)	n.b.	0 (0,0) vs. 1 (5,3)	
Verschluss eines Medizinprodukts (PT)	n.b.	0 (0,0) vs. 1 (5,3)	
ABR: Annualisierte Blutungsrate; AIR: Annualisierte Infusionsrate; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX; Haem- A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire</i> for children and adolescents; HAL: <i>Haemophilia Activities List</i> ; HJHS: <i>Hemophilia Joint Health Score</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; pedHAL: <i>Pediatric Hemophilia Activities List</i> ; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of</i> <i>Change-Hemophilia</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfragen; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse			

Morbidität

Die Studiendaten zu der Studie BASIS belegen in der Hämophilie A und in der Hämophilie B, dass die Verwendung von Marstacimab eine ähnlich gute Wirksamkeit wie FVIII- bzw. FIX-Ersatzprodukte bietet. So zeigten sich bei der adjustierten annualisierten Blutungsrate (Annualized Bleeding Rate, ABR) der Gesamtblutungen, der behandelten Blutungen, der unbehandelten Blutungen, der spontanen Blutungen, der Gelenkblutungen und der Zielgelenkblutungen sowohl bei Patienten mit Hämophilie A als auch bei Patienten mit Hämophilie B keine statistisch signifikanten Unterschiede während der 6-monatigen Beobachtungsphase (Routineprophylaxe) im Vergleich zur 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab. Für Patienten mit Hämophilie A zeigten sich bei der adjustierten ABR der traumatischen Blutungen und der Gewebeblutungen im intra-individuellen Vergleich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Marstacimab gegenüber der Routineprophylaxe; bei Hämophile B-Patienten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im intra-individuellen Vergleich. Des Weiteren war die Anzahl an Patienten ohne Blutungen bzw. ohne Zielgelenke während der 6-monatigen Routineprophylaxe im Vergleich zur 12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab bei Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B vergleichbar.

Die annualisierte Infusionsrate (Annualized Infusion Rate, AIR) und der annualisierte FVIII- bzw. FIX-Verbrauch waren während der 6-monatigen Routineprophylaxe im Vergleich zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

12-monatigen aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab in beiden Anwendungsgebieten vergleichbar.

Beim Gesundheitszustand (gemessen mittels *Patient Global Impression of Change-Hemophilia* [PGIC-H]) zeigte sich sowohl bei Hämophilie A-Patienten als auch bei Hämophilie B-Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab, verglichen mit 6-monatiger Behandlung unter Routineprophylaxe.

Die körperliche Funktionsfähigkeit gemessen mittels *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS) zeigte nach 6 Monaten unter aktiver Behandlung mit Marstacimab sowohl bei Hämophilie A-Patienten als auch bei Hämophilie B-Patienten keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied im Vergleich zu der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Routineprophylaxe und der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab, weder bei Patienten mit Hämophilie A noch bei Patienten mit Hämophilie B.

Verträglichkeit

Während der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab traten unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades sowohl bei Patienten mit Hämophilie A als auch bei Patienten mit Hämophilie B verglichen mit der Beobachtungsphase während der Routineprophylaxe vermehrt auf. Es gab jedoch während der Beobachtungsphase für die Studienteilnehmer weniger Möglichkeiten, UE zu melden, was eine sinnvolle Interpretation des Vergleichs von UE zwischen Marstacimab und Routineprophylaxe erschwert. Die beobachteten UE waren primär nicht schwer und vorübergehend. Während des gesamten Beobachtungszeitraums kam es zu keinem Todesfall und kein Patient hat die Studie aufgrund von UE verlassen. Während der aktiven 6-monatigen Marstacimab-Behandlungsphase berichteten mehr Patienten mit Hämophilie A über unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) als während der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Routineprophylaxe. Hierbei wurde eine Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) als UESI eingestuft, da eine Infektion potenziell das Risiko thrombotischer Ereignisse erhöhen kann. Das UESI Reaktionen an der Einstichstelle, das unter der aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab vermehrt auftrat, war allgemein mild und von kurzer Dauer. Keiner der Patienten mit Hämophilie A oder mit Hämophilie B hat die Studie aufgrund der Reaktionen an der Einstichstelle verlassen.

Insgesamt zeigt sich, dass Marstacimab eine gut verträgliche Therapie für Patienten mit schwerer Hämophilie A bzw. mit Hämophilie B darstellt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren	Nein
B	Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX; kg: Kilogramm		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Patienten mit schwerer Hämophilie A bzw. B haben unbehandelt ein hohes Blutungsrisiko und müssen nach aktuellem Therapiestandard dauerhaft mit Prophylaxe-Produkten behandelt werden, um das Risiko für Blutungsereignisse zu minimieren. Die Belastung durch häufige intravenöse Infusionen spielt eine herausragende Rolle, da sie sich auf das tägliche Leben der Patienten auswirkt. Schmerzen während einer Infusion sind zum Beispiel ein häufiges Problem und können sich auf die Therapieadhärenz der Patienten auswirken. Auch aus diesem Grund ist für Hämophilie-Patienten bei der Wahl ihrer Behandlung vor allem eine möglichst geringe Anzahl an Injektionen wichtig. Die Patienten müssen ihre Aktivitäten rund um die Infusionen genau planen und sie müssen sicherstellen, dass die FVIII-/bzw. FIX-Ersatzprodukte bei Bedarf schnell verfügbar sind. Zu beachten gilt, dass unzureichende präventive Maßnahmen oder eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

inkonsequente Therapieadhärenz das Risiko für schlechte Langzeitergebnisse erhöhen, wie zum Beispiel Einblutungen in die Gelenke, welche sich zu Gelenkdeformationen weiterentwickeln und körperliche Funktionen beeinträchtigen können. Vor allem Jugendliche, die sich im Übergang zum Erwachsenwerden befinden, haben eher eine geringe Therapietreue, wobei gerade in dieser Phase des Lebens eine hohe Therapieadhärenz wichtig ist, um Folgeschäden zu vermeiden.

Marstacimab kann aufgrund der einmal wöchentlichen, fixen, gewichtsunabhängigen Dosis über einen vorgefüllten Pen die Behandlungslast für Hämophilie-Patienten verringern und die Therapieadhärenz verbessern. Insgesamt ist die Wirksamkeit von Marstacimab gleichwertig zu den vorherigen Routineprophylaxen, wobei der Gesamteindruck sowohl der Patienten mit schwerer Hämophilie A als auch der Patienten mit schwerer Hämophilie B über die Veränderung ihres Gesundheitszustands, gemessen mit der PGIC-H, unter Marstacimab besser bewertet wird als unter einer Routineprophylaxe.

Des Weiteren handelt es sich bei Marstacimab um eine gut verträgliche Therapie. Die beobachteten UE unter Marstacimab waren primär nicht schwer und vorübergehend. Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten keine thrombotischen oder embolischen Ereignisse und keine Todesfälle auf.

In der Gesamtabwägung der verfügbaren Evidenz ergibt sich für die Therapie mit Marstacimab sowohl für Patienten mit Hämophilie A als für Patienten mit Hämophilie B gegenüber der vom G-BA benannten zVT **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Bei der Hämophilie A bzw. B handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die X-gonosomal rezessiv vererbt wird und durch einen Mangel an FVIII (Hämophilie A) bzw. FIX (Hämophilie B) gekennzeichnet ist. Durch die X-gonosomal rezessive Vererbung betrifft die Erkrankung fast ausschließlich Männer, Frauen sind meist nur Trägerinnen der Mutation.

Maßgeblich für das Krankheitsbild und die Schwere der Erkrankung ist die Restgerinnungsaktivität von FVIII (Hämophilie A) bzw. FIX (Hämophilie B). Ein besonders hohes Blutungsrisiko besteht bei Patienten mit schwerer Hämophilie A bzw. B (FVIII-/FIX-Aktivität < 1 %). Wiederholte Einblutungen in die Gelenke führen langfristig zu Entzündungsprozessen und irreversibler Degradation der Gelenke, welche wiederum zu chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes führen. Dies schränkt die körperliche Aktivität der Betroffenen ein und mindert deren Lebensqualität. 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.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen eine schwere Hämophilie A bzw. B mit einer FVIII- bzw. FIX-Restaktivität von < 1 % auf. Diese Patienten haben unbehandelt ein hohes Blutungsrisiko und werden nach aktuellem Therapiestandard dauerhaft mit Prophylaxe-Produkten behandelt. Bei einer prophylaktischen Behandlung erfolgt eine regelmäßige Substitution von FVIII bzw. FIX mit dem Ziel, Blutungen im Vorfeld zu verhindern bzw. zu reduzieren und dadurch Folgekomplikationen zu vermeiden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Um Blutungen zu verhindern bzw. zu reduzieren, sollte ein FVIII- (Hämophilie A) bzw. FIX-Spiegel (Hämophilie B) von $> 3\text{-}5\%$ erreicht werden. Bei einer prophylaktischen Behandlung mit Faktorkonzentraten sind hierzu regelmäßige intravenöse Infusionen mit FVIII- bzw. FIX-Ersatzprodukten (je nach Produkt alle 2-7 Tage [Hämophilie A] bzw. alle 3 bis 14 Tage [Hämophilie B]) notwendig, zwischen denen es zu Schwankungen des FVIII- bzw. FIX-Aktivitätslevels kommt. Nimmt der Faktorspiegel ab, steigt das Blutungsrisiko.

Für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A ist zusätzlich der bispezifische Antikörper Emicizumab für alle Altersgruppen zugelassen. Emicizumab verlängert den Behandlungsrhythmus durch die ein-, zwei- oder vierwöchentliche Applikation und ermöglicht eine schonendere subkutane Verabreichung, was die Therapietreue erhöhen kann. Allerdings zeigen sich auch beim Einsatz von Emicizumab aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung Schwierigkeiten in der Infusionsherstellung. Für Patienten mit Hämophilie B existiert bisher noch keine subkutane Therapieoption.

Eine große Herausforderung bei der dauerhaft notwendigen Behandlung der Hämophilie liegt in der Therapieadhärenz der Patienten. Aufgrund der hohen Komplexität der Behandlungsschemata, die sich aus der Häufigkeit der Behandlungen, der Vorbereitung bzw. der Herstellung der Injektionen aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung sowie dem umständlichen Mitführen des Injektionsbesteckes bei Ausflügen oder Reisen ergeben, kann die Einhaltung der prophylaktischen Schemata für viele Patienten schwierig sein. Zusätzliche Herausforderungen stellen Mobilitätseinschränkungen, Sehschwäche, aber auch der Übergang ins Erwachsenenalter dar, die zu einer geringeren Therapieadhärenz führen und Folgeschäden nach sich ziehen können.

Die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten durch eine konstante Reduktion der Blutungsrate, die zudem keine regelmäßigen intravenösen Infusionen oder aufwändige Rekonstitutionen erfordert, stellt somit sowohl in der Behandlung der Hämophilie A als auch der Hämophilie B weiterhin einen relevanten ungedeckten Bedarf dar.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gegen den *Tissue Factor*-Inhibitor gerichtet ist. Aufgrund seines Wirkmechanismus, bietet Marstacimab ein breites Anwendungsgebiet und kann sowohl bei Patienten mit Hämophilie A als auch bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt werden. Somit steht zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor VIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B ohne Faktor IX-Inhibitoren eine sichere und wirksame Therapie zur Verfügung, um den dargestellten Bedarf zu decken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenüber einer Therapie mit Faktorersatzprodukten bietet Marstacimab den Vorteil, dass es nicht zu Fluktuationen der FVIII- bzw. FIX-Aktivität mit Tal- und Spitzenspiegel kommt, sondern die Patienten über die Zeit gleichbleibend hohe Marstacimab-Konzentrationen im Blut aufweisen und somit kontinuierlich vor Blutungen geschützt sind.

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. Auch die subkutane gewichtsabhängig Applikation mittels eines einfach anwendbaren Autoinjektor-Pens lässt sich besser in die Alltagsroutine des Patienten integrieren als die aufwändige intravenöse Infusion von Faktorersatzprodukten. Dadurch kann die Therapieadhärenz des Patienten verbessert und seine Lebensqualität erhöht werden. Zusätzlich bietet Marstacimab aufgrund seines Wirkmechanismus ein breites Anwendungsgebiet und kann sowohl bei Patienten mit Hämophilie A als auch bei Patienten mit Hämophilie B eingesetzt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren	Gesamt: 1.937-2.036 davon 12-17 Jahre: 188-198* ≥ 18 Jahre: 1.749-1.838*
B	Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren	Gesamt: 302-310 davon 12-17 Jahre: 35-36* ≥ 18 Jahre: 267-274*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *Abweichungen sind rundungsbedingt FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Routineprophylaxe von Blutungs-episoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor VIII-Inhibitoren	kein Zusatznutzen	Gesamt: 1.937-2.036 davon 12-17 Jahre: 188-198* ≥ 18 Jahre: 1.749-1.838*
B	Routineprophylaxe von Blutungs-episoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren	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	kein Zusatznutzen	Gesamt: 302-310 davon 12-17 Jahre: 35-36* ≥ 18 Jahre: 267-274*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung *Abweichungen sind rundungsbedingt FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren	<i>Übliche empfohlene Dosis:</i> 150 mg 1x wöchentlich; initiale Dosis 1x 300 mg: 383.551,20 € Folgejahre: 150 mg 1x wöchentlich: 376.448,40 € <i>Patientenindividuelle Dosis^b:</i> 300 mg 1x wöchentlich: 752.896,80 €
B	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie B ohne FIX-Inhibitoren	<i>Übliche empfohlene Dosis:</i> 150 mg 1x wöchentlich; initiale Dosis 1x 300 mg: 383.551,20 € Folgejahre: 150 mg 1x wöchentlich: 376.448,40 € <i>Patientenindividuelle Dosis^b:</i> 300 mg 1x wöchentlich: 752.896,80 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: 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. FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX; kg: Kilogramm; mg: Milligramm		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren				
Systemische Hämostatika				
A	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Emicizumab (Hemlibra®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	<u>Jahr 1</u> Initialdosis, wöchentlich für 4 Wochen, ab Woche 5 1x wöchentliche Gabe: 358.945,34 € Initialdosis wöchentlich für 4 Wochen, ab Woche 5 Gabe 1x alle 14 Tage 359.738,62 € Initialdosis, wöchentlich für 4 Wochen, ab Woche 5 Gabe 1x alle 28 Tage 340.385,60 €
				<u>ab Jahr 2</u> 1 x wöchentlich 334.577,34 € alle 14 Tage 334.524,78 € alle 28 Tage 314.997,02 €
Rekombinante Faktor VIII mit SHL (rFVIII SHL)				
A	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Moroctocog alfa (ReFacto®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	147.465,06-428.639,07 €
		Octocog alfa (Advate®)		159.399,10-454.290,18 €
		Octocog alfa (Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant))		181.658,00-543.485,00 €
		Octocog alfa (Kovaltry®)		137.187,75-389.746,22 €
		Simoctocog alfa (Nuwiq®) ^b		147.465,06-428.639,07 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Turoctocog alfa (NovoEight®)		<i>Alle 2 Tage</i> 169.580,22-327.922,02 € <i>3x wöchentlich</i> 145.450,40-361.278,72 € <i>Alle 3 Tage</i> 218.614,68-331.582,63 € <i>2x wöchentlich</i> 187.567,29-284.244,87 €
Rekombinante Faktor VIII mit verlängerter Halbwertszeit (rFVIII EHL)				
A	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Damoctocog alfa pegol (Jivi®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	<i>Alle 5 Tage</i> 226.867,94-298.486,78 € <i>Alle 7 Tage</i> 216.709,58 € <i>2x wöchentlich</i> 228.650,10-285.402,60 €
		Efmoroctocog alfa (Elocta®)		<i>Alle 3-5 Tage</i> 205.708,16-343.786,24 € <i>Alle 3-5 Tage, angepasste Dosis</i> 104.840,41-440.032,64 €
		Lonoctocog alfa (Afstyla®)		115.717,30-445.772,80 €
		Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)		231.979,90-297.991,00 €
		Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)		265.096,16 €
		Efanesoctocog alfa (Altuvoc®)		267.849,28 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
Humane Plasma-Faktor-VIII-Präparate/Plasmatische Faktor VIII (pdFVIII) ^c				
A	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Haemoctin®SDH	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	169.723,96-504.972,46 €
Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren				
Systemische Hämostatika				
A	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	<u>Jahr 1</u> Initialdosis, wöchentlich für 4 Wochen, ab Woche 5 1x wöchentliche Gabe: 193.726,65-311.121,35 € Initialdosis, wöchentlich für 4 Wochen, ab Woche 5 Gabe 1x alle 14 Tage 199.861,91-316.000,36 € Initialdosis, wöchentlich für 4 Wochen, ab Woche 5 Gabe 1x alle 28 Tage 192.309,52-293.740,48 €
				<u>ab Jahr 2</u> 1 x wöchentlich 179.723,53-289.288,31 € alle 14 Tage 186.078,33-294.167,30 € alle 28 Tage 178.470,89-270.913,89 €
Rekombinanter Faktor VIII mit SHL (rFVIII SHL)				
A	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis	Moroctocog alfa (ReFacto®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit	84.897,36-363.756,42 €
		Octocog alfa (Advate®)		90.829,00-389.407,53 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	<18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Octocog alfa (Recombine Antihämophilie Faktor (rekombinant	schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	90.829,00-407.986,00 €
		Octocog alfa (Kovaltry [®])		78.172,50-334.081,87 €
		Simoctocog alfa (Nuwiq [®]) ^b		84.897,36-363.756,42 €
		Turoctocog alfa (NovoEight [®])		Alle 2 Tage 93.655,35-280.966,05 € 3x wöchentlich 80.312,67-305.819,15 € Alle 3 Tage 124.959,33-281.222,64 € 2x wöchentlich 107.254,62-240.938,01 €
		Rekombinante Faktor VIII mit verlängerter Halbwertszeit (rFVIII EHL)		
A	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Damoctocog alfa pegol (Jivi [®])	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Alle 5 Tage 129.515,14-256.319,06 € Alle 7 Tage 122.678,04-186.094,66 € 2x wöchentlich 125.636,70-243.041,40 €
		Efmoroctocog alfa (Elocta [®])		Alle 3-5 Tage 116.396,31-289.035,08 € Alle 3-5 Tage, angepasste Dosis 57.779,50-382.253,14 €
		Lonoctocog alfa (Afstyla [®])		66.169,40-371.371,80 €
		Rurioctocog alfa pegol (Adynovi [®])		134.176,35-252.744,45 €
		Turoctocog alfa pegol (Esperoct [®])		150.182,64-233.812,48 €
		Efanesoctocog alfa (Altuvoc [®]))		151.925,03-227.397,56 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
Humane Plasma-Faktor-VIII-Präparate/Plasmatische Faktor VIII (pdFVIII) ^c				
A	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	Haemoctin [®] SDH	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren	96.172,60-431.988,40 €
Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren				
Rekombinante Faktor IX mit SHL (rFIX SHL)				
B	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Nonacog alfa (BeneFIX [®])	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	332.438,32-440.842,12 €
		Nonacog gamma (Rixubis [®])		342.946,56-682.870,60 €
Rekombinante Faktor IX mit verlängerter Halbwertszeit (rFIX EHL)				
B	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Albutrepenonacog alfa (Idelvion [®])	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Wöchentliche Gabe: 288.424,94-394.022,24 € Falls gut eingestellt alle 10 Tage: 398.948,80 € oder Alle 14 Tage: 291.124,80 €
		Eftrenonacog alfa (Alprolix [®])		Wöchentliche Gabe: 257.020,86 € Alle 10 Tage: 346.508,80 € Falls gut eingestellt alle 14 Tage: 250.209,69 €
		Nonacog beta pegol (Refixia [®])		322.944,37 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate/Plasmatische Faktor IX (pdFIX) ^d				
B	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Haemonine®	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	192.669,72-450.128,76 €
Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren				
Rekombinante Faktor IX mit SHL (rFIX SHL)				
B	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Nonacog alfa (BeneFIX®)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis <18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	190.784,08-376.097,94 €
		Nonacog gamma (Rixubis®)		196.760,40-587.226,26 €
Rekombinante Faktor IX mit verlängerter Halbwertszeit (rFIX EHL)				
B	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Albutrepenonacog alfa (Idelvion)	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Wöchentliche Gabe: 157.580,66-328.753,70 € Falls gut eingestellt alle 10 Tage: 229.507,30-352.419,08 € oder Alle 14 Tage: 167.478,30-257.170,68 €
		Eftrenonacog alfa (Alprolix®)		Wöchentliche Gabe: 144.300,98-215.223,99 € Alle 10 Tage: 199.481,80-296.587,66 € Falls gut eingestellt alle 14 Tage: 145.567,80-215.557,56 €
		Nonacog beta pegol (Refixia®)		184.653,59-275.506,19 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
Humane Plasma-Faktor-IX-Präparate/Plasmatische Faktor IX (pdFIX) ^d				
B	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren mit schwerer Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) ohne FIX-Inhibitoren	Haemonine®	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 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Das folgende weitere Fertigarzneimittel ist verfügbar: Vihuma®

c: Kosten für pdFVIII beispielhaft an Haemoctin®SDH dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemoctin® SDH, IMMUNATE, OCTANATE, Voncento, Wilate

d: Kosten für pdFIX beispielhaft an Haemonine® dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine

EHL: Verlängerte Halbwertszeit; FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; pdFIX: Plasmatischer Faktor IX; pdFVIII: Plasmatischer Faktor VIII; rFIX: Rekombinante Faktor IX-Produkte; rFVIII: Rekombinante Faktor VIII-Produkte; SHL: Standard-Halbwertszeit

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Dauer der Behandlung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die gleichzeitige Hemmung des TFPI ein Risiko für Nebenwirkungen darstellen, insbesondere für Thrombosen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Versäumte Dosis

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

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

Umstellung auf Hymravzi

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

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Management im perioperativen Umfeld

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Thromboembolische Ereignisse

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Marstacimab vor.

Bei einer geringen Anzahl erwachsener Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg, die in Studien der frühen Phase bis zu 3 Monate lang mit Marstacimab in einer Dosierung von 450 mg

einmal wöchentlich als subkutane Injektion behandelt wurden, traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Es handelte sich jedoch um eine kleine Gruppe und die Auswirkungen längerfristiger hoher Expositionen sind nicht bekannt. Die Verabreichung höherer Dosen als empfohlen, kann zu Hyperkoagulabilität führen.

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

Kinder und Jugendliche

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