



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2026-B-064-z Marstacimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Marstacimab

[Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 12 Jahre)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014
 - Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015
 - Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016
 - Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017
 - Emicizumab vom 20. September 2018, 5. September 2019 und 17. August 2023
 - Turoctocog alfa pegol vom 6. Februar 2020,
 - Valoctocogen Roxaparvovec vom 16. März 2023,
 - Marstacimab vom 17. Juli 2025,
 - Concizumab vom 16. Oktober 2025 und 19. März 2026.
- Arzneimittel-Richtlinie Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Blutgerinnungsfaktor VIII, plasmatisch, Gruppe 1, in Stufe 1 vom 15. Dezember 2022
 - Blutgerinnungsfaktor VIII, rekombinant, Gruppe 1, in Stufe 2 vom 21. März 2024
- Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (Anlage 1.2 Schwere Verlaufsformen von Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen; c) Hämophilie) in Kraft getreten am 4. Juli 2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Marstacimab

[Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A mit Faktor-VIII-Hemmkörpern (≥ 12 Jahre)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff
ATC-Code
Handelsname

Anwendungsgebiet
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Marstacimab
B02BX11
Hympavzi

neues Anwendungsgebiet:

“Hympavzi wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit:

- Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel):
 - ohne Faktor-VIII-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %)
 - **[neu] mit Faktor-VIII-Inhibitoren**
- [...]

Faktor-VIII-Präparate (rekombinante)

Octocog alfa
B02BD28
z.B. Advate

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).
Advate ist für alle Altersgruppen indiziert. [FI 05/2025]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Moroctocog alfa B02BD31 ReFacto AF	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. <i>[FI 10/2020]</i>
Efmoroctocog alfa B02BD32 Elocta	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 04/2025]</i>
Lonooctocog alfa B02BD35 Afstyla	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 06/2022]</i>
Rurioctocog alfa pegol B02BD38 Adynovi	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel). <i>[FI 07/2023]</i>
Damooctocog alfa pegol B02BD39 Jivi	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 7 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). <i>[FI 06/2025]</i>
Turoctocog alfa pegol B02BD41 Esperoct	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Esperoct kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 10/2024]</i>
Turoctocog alfa B02BD43 Novoeight	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Novoeight kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 10/2020]</i>
Simooctocog alfa B02BD44 Nuwiq	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Efanesoctocog alfa	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

B02BD45 Altuvoct	Altuvoct kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 12/2025]</i>
Blutgerinnungsfaktoren (aus humanem Plasma gewonnen)	
Kombinationspräparate aus Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 z.B. Beriplex	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem erworbenen Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren, wie zum Beispiel ein durch die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten verursachter Mangelzustand oder eine Überdosierung von Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist. <p>Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenen Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen. <i>[FI Beriplex 03/2024]</i></p>
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex NF	<p>Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei erworbenem Mangel der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist, wie z. B. bei einem durch die Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten verursachten Mangelzustand oder bei einer Überdosierung mit Vitamin K-Antagonisten.</p> <p>Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht.</p> <p>Prothromplex NF ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF bei Kindern nicht empfohlen werden. <i>[FI 05/2024]</i></p>
humaner Blutgerinnungsfaktor VIII B02BD02 z.B. Beriate	<p>Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel).</p> <p>Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. <i>[FI Beriate 03/2024]</i></p>
Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität B02BD03 Feiba	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren. - Behandlung von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren. - Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Nicht-Hämophilen mit erworbenen Inhibitoren gegen Faktor VIII. - Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren. <p>FEIBA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 09/2024]</i></p>
Faktor VIII/VWF B02BD06 z.B. Voncento	<p>Voncento kann in allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p><u>Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel)</u></p> <p>Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. <i>[FI 11/2021]</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Monoklonale Antikörper

Emicizumab B02BX06 Hemlibra	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel): <ul style="list-style-type: none"> • mit Faktor-VIII-Hemmkörpern • ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit: <ul style="list-style-type: none"> - schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %) - mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥ 1 % und ≤ 5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI 03/2025]</i>
Concizumab B02BX10 Alhemo	Alhemo wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit: <ul style="list-style-type: none"> • Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern. • schwere Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper. • Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern. mittelschwere/schwere Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel, FIX ≤ 2 %) ohne FIX-Hemmkörper. <i>[FI 08/2025]</i>

Weitere Arzneimittel

Eptacog alfa (Rekombinanter Faktor VIIa) B02BD08 NovoSeven	NovoSeven wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE) bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist <i>[FI 01/2023]</i>
Valoctocogen Roxaparvovec BD02BD15 Roctavian	ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). <i>[Stand FI 11/2025]</i>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2026-B-064-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Marstacimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. April 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	11
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
F(VIII/VIIa)	Blood coagulation factor (VIII/VIIa)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ≥ 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie A* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 26.02.2026 abgeschlossen. Am 13.04.2026 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 376 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Rezende SM et al., 2024 [1].

International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this guideline from the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) is to provide an overview of evidence, formulate evidence-based recommendations, and identify areas for further research about the treatment of hemophilia A and B. Target audience includes individuals with hemophilia, caregivers, hematologists, pediatricians, and other clinicians, researchers, and stakeholders. The recommendations may also help policymakers to develop local or national initiatives aiming to reduce the burden of disease on children and adults with hemophilia.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz im vorliegenden AWG, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft teilweise zu** (fehlende Angaben zur systematischen Suche z.B. Suchzeitraum und Datenbanken)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **trifft teilweise zu** (erwähnt aber nicht spezifiziert)

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic search of the relevant evidence
- Keine Angaben zum Suchzeitraum

LoE/GoR

- GRADE und the Guideline International Network McMaster Guideline Development Checklist


Sonstige methodische Hinweise

- guideline were prioritized in 2021, we did not include therapies approved after 2021, which include efanesoctocog alfa, concizumab, valoctocogene roxaparovec, and etranacogene dezaparovec
- important outcomes, such as health-related quality of life, joint impairment, joint pain, treatment adherence, and plasma clotting factor levels, were not appraised and prioritized in this guideline, mainly due to unavailability of comparative studies for these outcomes.

Empfehlung 7 (conditional recommendation)

Q7. Should prophylaxis versus on demand treatment be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors?

Conditional
Recommendation



Low certainty

In individuals with severe hemophilia A with inhibitors, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests prophylaxis over episodic treatment of bleeding events.

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate	2 RCTs (n=85)	MD 8.6 fewer (from 5.3 to 11.9 fewer)	LOW due to imprecision
Annualized joint bleeding rate	2 RCTs (n=85)	MD 6.9 fewer (from 3.6 to 10.2 fewer)	LOW due to imprecision

Footnotes:

- a. In the outcome annualized bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 2 decision thresholds.
- b. In the outcome annualized joint bleeding rate, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect crosses 2 decision thresholds.
- c. Decision thresholds based on standardized mean differences observed on the comparison prophylaxis versus on-demand. Annualized bleeding rate T trivial/small=2 bleeding events; T small/moderate=6 bleeding events; T moderate/large=9 bleeding events. Annualized joint bleeding rate T trivial/small=1 joint bleeding event; T small/moderate=4 joint bleeding events; T moderate/large= 6 joint bleeding events.

Summary of the evidence

We identified 2 randomized clinical trials evaluating prophylaxis with bypassing agents vs episodic treatment in individuals with severe hemophilia A with inhibitors. The meta-analysis of these trials suggests that prophylaxis offers a large reduction in the risk of bleeding: 9 fewer bleeding events per year (95% CI, from 5 to 12 fewer; low-certainty evidence) and 7 fewer joint bleeding events per year (95% CI, from 4 to 10 fewer; low-certainty evidence). Adverse events were infrequent. No thromboembolic events occurred in any of the included trials.

References


Trials:

-Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia. Jan 2014;20(1):65-72. doi:10.1111/hae.12246

-Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med. Nov 3 2011;365(18):1684-92.

Empfehlung 8 (conditional recommendation)

Q8. Should prophylaxis with emicizumab versus by-passing agents be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with inhibitors, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests prophylaxis with emicizumab over bypassing agents.</p> <p>Remarks: Emicizumab may be both more effective and less costly than bypassing agents to prevent bleeding events. Furthermore, emicizumab may offer a lower treatment burden for patients, given its weekly, biweekly, or every 4-week schedule and subcutaneous administration.</p>
---	--

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Annualized bleeding rate	3 RCTs (n=126)	SMD 1.64 fewer (from 1.2 to 2.0 fewer)	VERY-LOW due to indirectness and imprecision
Annualized joint bleeding rate	3 RCTs (n=126)	SMD 0.27 fewer (from 0.17 to 0.38 fewer)	VERY-LOW due to indirectness and imprecision

Footnotes:

a. The certainty of the evidence for both indirect estimates was rated down by 2 level due to very serious indirectness: estimates were calculated from an indirect comparison, and intransitivity cannot be ruled out. Additionally, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: effect estimates are based in a relatively small number of patients.

Summary of the evidence

We identified no randomized clinical trials comparing prophylaxis with emicizumab vs bypassing agents. An indirect comparison of 3 trials suggested that both options are effective and safe.

Referenzen

Trials:


- Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia. Jan 2014;20(1):65-72. doi:10.1111/hae.12246

- Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med. Nov 3 2011;365(18):1684-92.

- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):809-818

Empfehlung 9 (conditional recommendation)

Q9. Should immune tolerance induction with low dose factor VIII versus high dose factor VIII be used in individuals with severe hemophilia A with high response inhibitors?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with high-responding inhibitors who will start immune tolerance induction, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests immune tolerance induction with either low- or high-dose factor VIII concentrates.</p> <p>Remarks: Both dose regimes may have similar effect in achieving immune tolerance, but low-dose regimens may be preferable in settings with limited access to factor VIII. A low-dose regimen may be associated with a higher bleeding risk in comparison with a high-dose regimen. This recommendation applies to plasma-derived and standard half-life recombinant factor VIII concentrates, since there have been no randomized controlled trials performed on immune tolerance induction with extended half-life recombinant factor VIII concentrates. Studies informing this recommendation were conducted before the advent of emicizumab.</p>
---	--

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Response to immune Tolerance	1 RCT (n=115)	29 fewer per 1000 (from 166 fewer to 190 more)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision
Bleeding events	1 RCT (n=115)	233 fewer per 1000 (from 78 to 362 fewer)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision

Footnotes:

a. In the outcome immune tolerance, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; and by 3 level due to extremely serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect likely crosses 3 decision thresholds.

b. In the outcome bleeding events, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; and by 2 level due to extremely serious imprecision: the confidence interval around the absolute effect likely crosses 2 decision thresholds.

Summary of the evidence

We identified 1 randomized clinical trial comparing immune tolerance induction with high- vs low-dose FVIII in individuals with severe hemophilia A with high-response inhibitors. The trial suggests that both options have a similar effect in achieving immune tolerance: 29 fewer participants per 1000 achieved tolerance with the high-dose regimen (95% CI, from 166 fewer to 190 more; very low-certainty evidence). However, the high-dose regimen was associated with fewer bleeding events, especially at the start of immune tolerance induction: 233 fewer bleeding events per 1000 (95% CI, from 78 to 362 fewer; very low-certainty evidence).

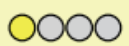
References

Trials:

-Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. Feb 9 2012;119(6):1335-44.

Empfehlung 10 (conditional recommendation)

Q10. Should recombinant VIIa versus activated prothrombin complex concentrate be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors undergoing invasive procedures?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with inhibitors undergoing invasive procedures requiring treatment with bypassing agents, the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests either recombinant factor VIIa (eptacog alfa) or activated prothrombin complex concentrate.</p> <p>Remarks: In patients who are on prophylaxis with emicizumab, recombinant factor VIIa is pre-ferred due to potential thrombotic complications with concomitant use of emicizumab and activated prothrombin complex concentrate. Most individuals included in the clinical trials informing this recommendation had high-responding inhibitors. The evidence comparing recombinant factor VIIa with activated prothrombin complex concentrate is limited to small cohort studies including different types of surgery. It is unknown whether one alternative is more effective than the other. Recombinant factor VIIa requires more frequent administration and is generally more expensive than activated prothrombin complex concentrate, which may limit its feasibility in some scenarios. Eptacog beta was not evaluated in the supporting studies for this recommendatin, and therefore, is not part of this recommendation. Patients with low-titer inhibitors (in general, below 2 BU), may have a good factor VIII recovery after higher than conventional doses of factor VIII. Therefore, these patients may be treated with factor VIII concentrates.</p>
---	---

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Procedure completed without bleeding	4 cohort studies (n=183)	49 fewer per 1000 (from 137 fewer to 49 more)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision

Footnotes:

a. In the outcome procedure completed without bleeding, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: very serious confounding cannot be ruled out. Additionally, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious imprecision: effect estimates are based in a small number of patients

Summary of the evidence

We identified 4 nonrandomized cohort studies evaluating recombinant FVIIa (eptacog alfa) vs activated prothrombin complex concentrate in individuals with severe hemophilia A with inhibitors undergoing invasive procedures. The meta-analysis of these studies suggests that both options might have a similar effect with 49 fewer bleeding per 1000 procedures with recombinant FVIIa (95% CI, from 137 fewer to 49 more; very low–certainty evidence).

References


Trials:

- Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, Kavakli K. Surgery in patients with haemophilia and highresponding inhibitors: Izmir experience. Haemophilia. 2010 Nov;16(6):902-9.
- Caviglia H, Candela M, Galatro G, Neme D, Moretti N, Bianco RP. Elective orthopaedic surgery for haemophilia patientswith inhibitors: single centre experience of 40 procedures and review of the literature. Haemophilia. 2011 Nov;17(6):910-9.
- Quintana-Molina M, Martínez-Bahamonde F, González-García E, Romero-Garrido J, Villar-Camacho A, Jiménez-Yuste V, Fernández-Bello I, Hernández-Navarro F. Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. Haemophilia. 2004 Sep;10 Suppl 2:30-40.

-Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Gomez-Cardero P, Alvarez-Roman M, Martin-Salces M, Rodriguez de la Rúa. Surgery in haemophilia patients with inhibitors, with special emphasis on orthopaedics: Madrid experience. Haemophilia. 2010 May;16(102):84-8.

Empfehlung 11 (conditional recommendation)

Q11. Should three doses of 90 µg per kg factor VIIa versus one single dose of 270 µg per kg factor VIIa be used in individuals with severe hemophilia A with inhibitors who present with a joint bleeding?

<p>Conditional Recommendation</p>  <p>Very-low certainty</p>	<p>In individuals with severe hemophilia A with inhibitors who present with joint bleeding and will be treated with recombinant factor VIIa (eptacog alfa), the ISTH Hemophilia Guideline Panel suggests treatment with either three doses of 90 µg per kg recombinant factor VIIa at 3-hour intervals or a single dose of 270 µg per kg recombinant factor VIIa.</p> <p>Remarks: The limited available evidence does not suggest superiority of one option over the other in treating joint, muscle and mucocutaneous bleeding events. The single-dose regimen may be associated with a lower treatment burden for patients and providers. However, with the three-dose scheme, if the bleeding is stopped quickly, some patients may not need to complete the full regimen (with three doses) and some resources may be saved. Studies informing this recommendation were conducted before the advent of emicizumab.</p>
--	--

Summary of Findings Table

Outcomes	Number studies (participants)	Risk difference (95% CI)	Certainty of Evidence GRADE
Treatment response	1 RCT (n=40)	49 fewer per 1000 (from 280 fewer to 301 more)	VERY-LOW due to risk of bias and imprecision

Footnotes:

a. In the outcome treatment response, certainty of the evidence was rated down by 2 levels due to very serious risk of bias: allocation was done without concealment; Additionally, certainty of the evidence was rated down by 3 levels due to extremely serious imprecision: effect estimates are based in a very small number of patients.

Summary of the evidence

We identified 1 randomized clinical trial evaluating treatment with recombinant FVIIa (eptacog alfa) with 3 doses of 90 µg/kg at 3-hour intervals vs a single dose of 270 µg/kg in individuals with severe hemophilia A with inhibitors who present with a bleeding event. The trial showed a similar treatment response with both alternatives. Adverse events were similar and generally mild and self-limited.

References

Trials:

-Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G. Home treatment of haemarthroses using a singledose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. Thromb Haemost. Apr 2006;95(4):600-5.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2026) am 25.02.2026

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees
3	(h?emophili*):ti,ab,kw
4	((factor NEAR/3 8) OR (factor NEAR/3 VIII) OR F8 OR "F 8" OR FVIII OR "F VIII") AND deficien*):ti,ab,kw
5	((factor NEAR/3 9) OR (factor NEAR/3 IX) OR F9 OR "F 9" OR FIX OR "F IX") AND deficien*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Feb 2021 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 with Cochrane Library publication date from Feb 2024 to present, in Cochrane Reviews
9	#7 NOT #8

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 25.02.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.02.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Hemophilia A[mh] OR Hemophilia B[mh]
2	hemophili*[tiab] OR haemophili*[tiab]
3	("factor 8"[tiab:~3] OR "factor VIII"[tiab:~3] OR F8[tiab] OR F-8[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab]
4	("factor 9"[tiab:~3] OR "factor IX"[tiab:~3] OR F9[tiab] OR F-9[tiab] OR FIX[tiab] OR F-IX[tiab]) AND deficien*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews

#	Suchschritt
9	(#5) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2021/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
13	#12 NOT #8
14	(#13) AND ("2024/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	#13 NOT #14

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.02.2026, überprüft am 13.04.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, Awodu O, Boban A, Cuker A, et al.** International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *J Thromb Haemost* 2024;22(9):2629-2652. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.026>.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-064-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
Datum	22. Mai 2026

Indikation
„Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ≥ 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Die Optionen in der Routineprophylaxe von Patienten ≥ 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit FVIII-Hemmkörpern haben sich in den letzten Jahren erweitert. Optionen sind
<ul style="list-style-type: none">- Immuntoleranz-Induktion- Emicizumab- TPFI Antikörper: Concizumab
Stand des Wissens
Inhibitoren sind Alloantikörper, die den substituierten FVIII neutralisieren, indem sie diesen als fremde Antigene erkennen. Inhibitoren, im deutschen Sprachraum auch Hemmkörper genannt, entwickeln sich bei etwa 20–35% der Pat. mit schwerer Hämophilie A. Inhibitoren treten typischerweise innerhalb der ersten 10–20 Expositionstage mit Faktorpräparaten auf und kommen häufiger bei kleinen Kindern mit schwerer Hämophilie vor [1].

Inhibitoren werden mit dem Nijmegen-Bethesda-Test gemessen und quantitativ in Bethesda-Einheiten (BU) angegeben. Ein Inhibitor wird zunächst als vorhanden angesehen ($\geq 0,6-0,7$ BU) und dann als hoch-titrig ($\geq 5,0$ BU) oder niedrig-titrig (< 5 BU) eingestuft.

Langjähriger Standard war die Immuntoleranz-Induktion (ITI) [2, 3]. Sie erfordert häufige (in der Regel tägliche) Injektionen von FVIII über Monate bis Jahre hinweg. Die Immuntoleranztherapie ist bei etwa 50–70% der Pat. mit hochtitrigen Inhibitoren gegen FVIII wirksam [4]. Unter der Immuntoleranztherapie können allerdings weiterhin Blutungen auftreten, die den zusätzlichen Einsatz eines Bypass-Medikaments (rekombinanter Faktor VIIa oder aktiviertes Prothrombinkomplekonzentrat) notwendig machen. Daher werden zur Blutungsprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern > 12 Jahre die unten aufgeführten Alternativen bevorzugt eingesetzt, aufgrund der bereits langjährigen Zulassung in erster Linie Emicizumab.

Alternativen sind ein Wechsel des Therapiekonzeptes. Wirksam und zugelassen sind:

- Emicizumab: Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an aktivierten Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. ist zugelassen für die Prophylaxe bei Hämophilie A und Alloantikörpern, sowie bei Patienten mit schwerer (FVIII $< 1\%$) als auch mit mittelschwerer Hämophilie A (FVIII $\geq 1\%$ und $\leq 5\%$) und schwerem Blutungstyp [5].
- Concizumab: Concizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) bindet. TFPI besteht aus 3 tandemartig angeordneten Kunitz-Domänen. Kunitz-Domänen sind Protease-hemmende Proteindomänen. Durch die Hemmung von TFPI durch Concizumab wird die Konzentration von Thrombin sowie anderer gerinnungsfördernder Faktoren erhöht und damit das Auftreten von klinisch relevanten Blutungen bei Patienten mit Hämophilie verhindert. Concizumab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit angeborener Hämophilie A ab 12 Jahren mit Faktor-VIII-Inhibitoren [6].
- Marstacimab: Marstacimab beruht auf demselben Wirkprinzip wie Concizumab. Dieser Antikörper ist bisher nur zugelassen für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit angeborener Hämophilie A ab 12 Jahren ohne Faktor-VIII-Inhibitoren. Im März 2026 hat das CHMP der EMA eine Zulassungserweiterung für Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren empfohlen [7].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Male C, Andersson NG, Rafowicz A et al.: Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica* 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160

