



**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-065-z Marstacimab

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

Marstacimab

[Routineprophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B mit FIX-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:
 - Albutrepenonacog alfa vom 1. Dezember 2016 (aufgehoben) und vom 7. April 2022,
 - Eftrenonacog alfa vom 15. Dezember 2016 (aufgehoben) und vom 1. Februar 2024,
 - Nonacog beta pegol vom 19. April 2018 und vom 15. Februar 2024,
 - Etranacogen dezaparvovec vom 19. Oktober 2023,
 - Marstacimab vom 17. Juli 2025,
 - Concizumab vom 16. Oktober 2025 und vom 19. März 2026.
- 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 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: [...] <ul style="list-style-type: none"> - Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel): <ul style="list-style-type: none"> • ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FIX < 1 %) • [neu] mit Faktor-IX-Inhibitoren”
Faktor-IX-Präparate	
Rekombinante Präparate	
Albutrepenonacog alfa B02BD33 Idelvion	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI Stand 09/2023]</i>
Eftrenonacog alfa B02BD34 Alprolix	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppe angewendet werden. <i>[FI Stand 04/2025]</i>
Nonacog alfa B02BD09 BeneFix	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI Stand 09/2020]</i>
Nonacog beta pegol B02BD36 Refixia	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Refixia kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI Stand 09/2025]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nonacog gamma B02BD29 Rixubis	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert. <i>[FI Stand 06/2022]</i>
aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate	
Faktor IX B02BD04 z.B. AlphaNine, Berinin, Mononine, Octanine	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). <i>[FI AlphaNine Stand 06/2021]</i>
Faktor IX B02BD04 Haemonine	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). Haemonine wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 6 Jahren und älter. <i>[FI Stand 01/2026]</i>
Faktor IX B02BD04 Immunine	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen in allen Altersgruppen indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen. <i>[FI Stand 10/2024]</i>
Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren	
Kombinationspräparate aus den Gerinnungs- faktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex, Cofact	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenem Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen. <i>[FI Beriplex Stand 03/2024]</i>
Kombinationspräparat aus den Gerinnungs- faktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex NF 500	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. - Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden. <i>[FI Stand 05/2024]</i>
Mit Faktor VIII-Inhibitor- Bypassing-Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren. FEIBA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. <i>[FI Stand 09/2024]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba	
Weitere Präparate	
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 [FI 01/2023]
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. [FI 08/2025]
Etranacogen Dezaparvovec B02BD16 Hemgenix	Hemgenix ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. [FI 12/2024]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2026-B-065-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.....	9
Referenzen	11

Abkürzungsverzeichnis

aPCC	Activated prothrombin complex concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
Eds	Exposure days
EHL-rFIX	Extended half-life–recombinant factor
F(IX)	Blood coagulation factor (IX)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ITI	Immune tolerance induction
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PK	Pharmacokinetic
PwHB	People with haemophilia B
RR	Relatives Risiko
SHL	Standard half-life
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ≥ 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-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 B* 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

Hart DP et al., 2022 [1].

International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B

Zielsetzung

Based on gaps in currently available guidance for the management of haemophilia B, the author group identified five key topics on which to develop clinical practice recommendations:

- Topic 1: Factor product choice, switching and clinical indications
- Topic 2: Specific therapeutic agent laboratory monitoring considerations
- Topic 3: PK considerations – modelling, predictions and dose optimization
- Topic 4: Inhibitor management and preparing for novel agents
- Topic 5: Preparing for gene therapy

A sixth topic on life stage and global treatment goals was considered initially but returned many non-specific publications during the systematic literature search. Given the broad literature base identified, it was agreed that this topic would not be evaluated further in the recommendations at this time.

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 teilweise zu** (keine Patientenvertretung ersichtlich);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft teilweise zu** (lediglich systematische Suche beschrieben)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft teilweise zu** (keine externe Begutachtung beschrieben);
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft teilweise zu** (Verbindung zur Evidenz lediglich via Hintergrund);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **trifft nicht zu**.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were conducted using the PubMed/MedLine, EMBASE and Cochrane Library databases, Additional searches of “grey” literature
- Inclusion criteria for literature were: English language, 1990–2020 time period, haemophilia B patients and inclusion of keywords

Sonstige methodische Hinweise

- A Delphi approach was used to reach consensus on the proposed recommendations. Individual authors assigned each recommendation a score between 1 (lowest) and 9 (highest), and scores were collated into one of three ranges: 1–3, 4–6 and 7–9. The percentage of individuals scoring within the 7–9 range indicated the level of agreement. Consensus was reached when $\geq 75\%$ of individuals had assigned a score of 7–9 for a given recommendation.
- Es ist unklar, inwiefern die Empfehlungen in Topic 1 (Factor product choice, switching and clinical indications) die Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie B **mit FIX-Hemmkörpern umfassen**. Ein gesondertes Kapitel zu Hämophilie B mit Hemmkörpern ist durch Topic 4 abgedeckt.

Empfehlungen

No	Haemophilia B consensus recommendations	Outcome
Topic 1: Factor product choice, switching and clinical indications		
1	Prophylaxis with factor IX (FIX) should be considered in all people with severe haemophilia B (including those classified as non-severe according to their basal FIX levels but with a severe bleeding phenotype); in these people with haemophilia B (PwHB), prophylaxis should be initiated as early as possible (i.e., prior to the onset of joint bleeding) and thereafter, treatment should not be interrupted	Consensus 7–9 (100%)
2	Both SHL-FIX and EHL-rFIX are effective treatment options for prophylaxis in PwHB	Consensus 7–9 (100%)
3	Either SHL-FIX or EHL-FIX products can be used to offer adequate haemostatic cover for bleeds, surgery and invasive procedures. When using EHLs, laboratory requirements for product-specific monitoring should be considered	Consensus 7–9 (100%)
4	When choosing a product or considering switching to alternative products, venous access, adherence, bleeding phenotype, lifestyle, patient preference and pharmacokinetics (PK) should be considered in the context of local licencing and approval status	Consensus 7–9 (93%)
5	Dose and frequency of prophylactic FIX treatment should be adapted to the clinical phenotype (e.g. bleed rates, etc.) and lifestyle considerations, and not based exclusively on plasma trough levels	Consensus 7–9 (100%)

EHL-rFIX, extended half-life-recombinant factor IX; FIX, factor IX; PK, pharmacokinetic; PwHB, people with haemophilia B; SHL, standard half-life.

Topic 4: Inhibitor management and preparing for novel agents		
13	In people with severe haemophilia B, the causative <i>F9</i> genetic defect should be determined as soon as possible after diagnosis to identify those at increased risk of inhibitor development and/or severe allergic reaction	Consensus 7-9 (100%)
14	Inhibitor screening should be routinely performed in all patients with severe haemophilia B and scrutiny intensified if developing allergic reactions towards FIX and in those patients with inadequate response to FIX replacement therapy	Consensus 7-9 (100%)
15	FIX infusion and close clinical observation for allergic reaction should occur in the hospital setting during the first 20 exposure days in patients with severe haemophilia B	Consensus 7-9 (93%)
16	Recombinant activated factor VII should be the first choice for bleeding control and/or surgical cover in patients with severe haemophilia B and high-responding inhibitors, as well as in those who have developed allergic reactions. Activated prothrombin complex concentrate (APCC) is an option, but the content of FIX and associated risk of anamnesis and/or worsening of allergic reaction(s) needs to be considered	Consensus 7-9 (100%)
17	Immune tolerance induction (ITI) to eradicate persistent inhibitors should be considered in patients with severe haemophilia B. However, the relative benefits and risks need to be taken into account. ITI should only be initiated in a haemophilia treatment centre with an experienced team	Consensus 7-9 (100%)
18	Patients should be closely monitored during ITI for the development of nephrotic syndrome and/or severe allergic reactions	Consensus 7-9 (100%)
19	For those patients who have an allergic reaction, desensitisation should be considered. Importantly, further serious allergic reaction(s) should be anticipated in these patients, and subsequent infusions should occur in the hospital setting with appropriate resuscitation expertise and equipment	Consensus 7-9 (100%)
20	For FIX inhibitor eradication, ITI protocols with a combination of FIX and immunosuppressive agents may be considered as a first line treatment	Consensus 7-9 (100%)

aPCC, activated prothrombin complex concentrate; EDs, exposure days; FIX, factor IX; ITI, immune tolerance induction.

Hintergrund

Two therapeutic options are available for PwHB with inhibitors experiencing bleeds, trauma or requiring surgical intervention: activated Prothrombin Complex Concentrate (aPCC) or activated recombinant factor VII (rFVIIa). aPCC and rFVIIa^{75,76} bypass functional FIX activity and have considerably improved the management of acute bleeds and QoL in patients with chronic inhibitors and demonstrated efficacy and acceptable safety in PwHB undergoing surgery and in acute care.⁷⁷⁻⁷⁹ It should be noted that in the most recent WFH guidance it is recommended that PwHB who have high-responding inhibitors, or in those with low-responding inhibitors who develop allergic reactions or anaphylaxis, rFVIIa should be the first choice for controlling bleeding because aPCC contains FIX and may stimulate an anamnestic response, including further anaphylaxis.¹ As with treatment of inhibitors in people with haemophilia A (PwHA), immune tolerance induction (ITI) is used in PwHB developing high titre anti-FIX inhibitors, although there are some differences centred around reducing adverse reaction risks, which are more common in PwHB than PwHA and associated with its low success rate.⁸⁰ PwHB who are candidates for ITI and have an accompanying allergic phenotype require desensitization with gradually titrated doses of FIX.⁸¹ Desensitization protocols are typically performed in a hospital setting and may involve immune modulation, for example, plasmapheresis, steroids or rituximab before, during or after the escalating dose.⁸¹⁻⁸⁴ There are conflicting views as to when ITI should be initiated in PwHB after inhibitor detection.¹ Nephrotic syndrome may impede the success of ITI treatment in PwHB, further contributing to the low

success rate (30–35%) of this treatment;⁸⁵ therefore, patients undergoing ITI should regularly undergo proteinuria screening, for example, with every inhibitor titre check. The risk of inhibitor development may influence the choice of first-line haemophilia treatment in the future, particularly in patients at high risk of inhibitor development. Compared with haemophilia A, the incidence of haemophilia B is small; therefore, large studies, pooled data or real-world data are required to better inform strategies for prevention and eradication of FIX inhibitors; for example, when to initiate ITI in PwHB after inhibitor detection or which (if any) FIX concentrates are less immunogenic and reduce inhibitor risk. Recently, there has been increasing interest in ‘non-factor’ treatments that enhance coagulation irrespective of inhibitor development, such as the FVIII-mimetic treatment emicizumab, approved for the treatment of PwHA,^{86,87} or agents that ‘rebalance’ haemostasis, such as investigational agents fitusiran (Sanofi), marstacimab (Pfizer) and concizumab (Novo Nordisk),^{86,88,89} which may be utilized in haemophilia A or B regardless of inhibitor status, and consequently may change treatment decisions regarding the approach to inhibitor management and/or the need to restore tolerance to FIX in these patients, particularly if complicated with severe anaphylaxis and/or ITI failure. However, at the time of writing, these agents remain investigational in late-stage clinical trials.

Referenzen:

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl. 6): 1–158
75. Negrier C, Lienhart A, Numerof R, et al. SURgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. *Haemophilia* 2013; 19: e143–50.
76. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 551–556.
77. Dimichele D and Negrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 2006; 12: 352–362.
78. Meeks SL and Batsuli G. Hemophilia and inhibitors: current treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 657–662.
79. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. *Haemophilia* 2013; 19: 736–743.
80. DiMichele DM, Kroner BL and North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87: 52–57.
81. Dioun AF, Ewenstein BM, Geha RS, et al. IgE-mediated allergy and desensitization to factor IX in hemophilia B. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 113–117.
82. Barnes C, Brewin T and Ekert H. Induction of immune tolerance and suppression of anaphylaxis in a child with haemophilia B by simple plasmapheresis and antigen exposure: progress report. *Haemophilia* 2001; 7: 439–440.
83. Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates *Haemophilia* 2003; 9: 269–271.
84. Alexander S, Hopewell S, Hunter S, et al. Rituximab and desensitization for a patient with severe factor IX deficiency, inhibitors, and history of anaphylaxis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 93–95.
85. Ewenstein BM, Takemoto C, Warriar I, et al. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood* 1997; 89: 1115–1116.
86. Franchini M and Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus* 2018; 16: 457–461.
87. EMA. Hemlibra 150 mg/mL solution for injection summary of product characteristics, 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-eparproduct-information_en.pdf
88. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran – results of the phase 1 inhibitor cohort. *Thromb Haemost* 2021; 19: 1436–1446.
89. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019; 134: 1973–1982.

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. **Hart DP, Matino D, Astermark J, Dolan G, d'Oiron R, Hermans C, et al.** International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221085202. <https://dx.doi.org/10.1177/20406207221085202>.

-
- [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-065-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	6. Mai 2026

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
„Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ≥ 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Etwa 1–5 % der Hämophilie-B-Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf einen Inhibitor (1, 2). Das Inhibitorrisiko korreliert mit dem Schweregrad der Hämophilie B und ist bei Patienten mit einer schweren Hämophilie B am höchsten (2). Insgesamt ist die durch eine Hemmkörperentwicklung komplizierte Hämophilie B eine sehr seltene Erkrankung, für die bisher keine Behandlungsstandards existieren, die aus standardisierten klinischen Studien abgeleitet sind (3, 4). Das therapeutische Vorgehen umfasst die hochdosierte Behandlung mit Faktor-IX-Konzentraten, mit Bypasspräparaten und immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapieansätze (2, 5). In Analogie zur Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie-A können niedrigtitrige Faktor-IX-Inhibitoren (< 5 Bethesda Einheiten) durch eine hochdosierte Gabe von Faktor-IX-Konzentraten überspielt und dadurch Blutungsereignisse vermieden oder behandelt werden. Parallel wird durch die Aufnahme einer immunsuppressiven Therapie die Hemmkörperbildung reguliert. Bei höhertitrigen Faktor-IX-Inhibitoren erfolgt die Behandlung und Vorbeugung von Blutungskomplikationen durch die Gabe von Bypasspräparaten, wie rekombinatem Faktor-VIIa oder aktivierten Prothrombinkomplex-Präparaten (FEIBA). Durch eine Immuntoleranztherapie kann auch bei Patienten mit einer Hemmkörper-Hämophilie-B eine Modulation der Immunantwort erreicht werden (2). Im Unterschied zur Hämophilie A ist sie jedoch nur bei etwa 30 % der Patienten erfolgreich. Hinzu kommt, dass eine Faktor-IX-Inhibitorentwicklung zu anaphylaktischen Reaktionen bei Faktorexposition führen kann. Diese Komplikation kann durch eine Immuntoleranztherapie verstärkt werden. Die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms ist eine weitere mögliche Organmanifestation der Hemmkörperentwicklung bei Hämophilie-B-Patienten. Auch diese Komplikation kann durch eine Immuntoleranztherapie verstärkt werden.
Zukünftig könnte eine antikörperbasierte Hemmung der Tissue-factor-pathway-inhibitor-(TFPI)-Aktivität einen weiteren Therapieansatz darstellen (6). Der Anti-TFPI-Antikörper Marstacimab ist zur

Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten (ab 12 Jahren, > 35 kg) mit schwerer Hämophilie A oder B ohne Inhibitoren zugelassen.

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?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Eine besondere therapeutische Herausforderung stellen Patienten dar, bei denen die Faktor-IX-Inhibitorentwicklung mit anaphylaktischen Reaktionen oder einem nephrotischen Syndrom verbunden ist (2). Hier steht die immunsuppressive Therapie (z. B. Glukokortikoide, Cyclophosphamid, Depletion von CD20-positiven B-Zellen) im Vordergrund. Zur Behandlung von Blutungen und zur Blutungsprophylaxe werden Bypasspräparate eingesetzt (5).

Referenzliste:

1. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica* 2021; 106(1):123–9. doi: 10.3324/haematol.2019.239160.
2. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44(6):578–89. doi: 10.1055/s-0038-1660817.
3. Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in hemophilia: A primer. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2018.
4. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007; 138(3):305–15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06657.x.
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6:1–158. doi: 10.1111/hae.14046.
6. Matino D, Palladino A, Taylor CT, Hwang E, Raje S, Nayak S et al. Marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B without inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood* 2025; 146(14):1654–63. doi: 10.1182/blood.2024027468.

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-065-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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel) mit FIX-Hemmkörpern haben sich in den letzten Jahren erweitert. Optionen sind <ul style="list-style-type: none">- Immuntoleranz-Induktion- Anti TPFI Antikörper: Concizumab
Stand des Wissens
Inhibitoren sind Alloantikörper, die den substituierten FIX neutralisieren, indem sie diesen als fremde Antigene erkennen. Inhibitoren, im deutschen Sprachraum auch Hemmkörper genannt, entwickeln sich bei etwa 10% der Pat. mit schwerer Hämophilie B. 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 FIX über Monate bis Jahre hinweg und aufgrund einer möglichen Anaphylaxie nach Faktor IX-Gabe häufig auch eine zusätzliche Immunsuppression. Die Immuntoleranztherapie ist bei der Hämophilie B weniger wirksam als bei der Hämophilie A [4]. Unter der Immuntoleranztherapie können allerdings weiter Blutungen auftreten, die den zusätzlichen

Einsatz eines Bypass-Medikaments (in erster Linie rekombinanter Faktor VIIa oder aktiviertes Prothrombinkomplekonzentrat) notwendig machen. Erst mit der Zulassung von Concizumab war eine suffiziente Blutungsprophylaxe bei Patienten ≥ 12 Jahren mit Hämophilie B mit FIX-Hemmkörpern möglich.

Alternative ist ein Wechsel des Therapiekonzeptes. Wirksam und zugelassen ist:

- 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 Proteindomäne. 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 [5].
- 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 [6].

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
2. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. [Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie \(bundesaerztekammer.de\)](https://www.bundesaerztekammer.de)
3. Hämophilie - Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2026. [Hämophilie — Onkopedia](#)
4. Sherman A, Biswas M, Herzog RW: Tolerance induction in hemophilia: innovation and accomplishments. *Curr Opin Hematol* 25:365-372, 2018. DOI: [10.1097/MOH.0000000000000446](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000446)
5. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A et al.: Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med* 389:783-794, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2216455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216455)
6. Tran H, von Mackensen S, Abraham A et al.: Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Res Pract Thromb Haemost* 18:102476, 2024. DOI: [10.1016/j.rpth.2024.102476](https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102476)