

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens für die Inhibitor-Kohorte in der Hämophilie B	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPCC	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit (<i>activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie (<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FEIBA	Faktor-VIII-Inhibitor- <i>Bypassing</i> -Aktivität (<i>Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity</i>)
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII, Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haem-A-QoL	<i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i>
Haem-QoL	<i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	<i>Adolescents</i>
HAL	<i>Haemophilia Activities List, Version 2</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Version
ID	Identifikationsnummer
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITI	Immuntoleranzinduktion
KI	Konfidenzintervall
mAk	monoklonaler Antikörper
pdFIX	plasmatischer Faktor IX (<i>plasma derived FIX</i>)
pedHAL	<i>Pediatric Haemophilia Activities List</i>
PGIC-H	<i>Patient Global Impression of Change - Hemophilia</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VII
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
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 gegebenenfalls 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V 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 beziehungsweise 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, I118661, I64327, I1908, I72424 Hämophilie B: I1910, I75183, I27820, I85128, I27821, I118662, 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 deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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): ○ mit Faktor-VIII-Inhibitoren	11.05.2026	A
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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel): ○ mit Faktor-IX-Inhibitoren	11.05.2026	B
a: Angabe „A“ bis „Z“		

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 deutschen 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 %)	18.11.2024
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 B (angeborener Faktor-IX-Mangel): ○ ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FIX < 1 %)	18.11.2024
FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor FVIII	

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 für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. 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	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Emicizumab
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von - einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit <i>Bypassing</i>-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-<i>Bypassing</i>-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) - einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa und - einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Marstacimab wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten¹ 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 %)
 - mit Faktor-VIII-Inhibitoren
- Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel):
 - ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FIX < 1 %)
 - mit Faktor-IX-Inhibitoren

Das vorliegende Modul befasst sich mit der Indikationserweiterung der Hämophilie A mit Blutgerinnungsfaktor-VIII (Faktor VIII, FVIII)-Inhibitoren und Hämophilie B mit Blutgerinnungsfaktor-IX (Faktor IX, FIX)-Inhibitoren.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Concizumab, dessen Anwendungsgebiete nahezu identisch mit den vorliegenden Anwendungsgebieten von Marstacimab sind, legte der G-BA im Beschluss vom 16. Oktober 2025 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:

Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor-VIII-Inhibitoren:

- Emicizumab

Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie B (angeborener Faktor-FIX-Mangel) mit Faktor-IX-Inhibitoren:

- Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit *Bypassing*-Aktivität (mit Faktor-VIII-Inhibitor-*Bypassing*-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion),
 - einer Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa und

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- einer Routineprophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-IX-Präparaten.

Pfizer folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT im Nutzenbewertungsverfahren zu Concizumab.

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)

Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Für Marstacimab für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren liegt keine vergleichende Studie gegenüber der zVT Emicizumab vor. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Marstacimab kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet.

Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab im zugelassenen Anwendungsgebiet der Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren wurde auf Basis von Studiendaten der pivotalen Studie BASIS (B7841005) bewertet. Die Studie bestand aus einer 6-monatigen Beobachtungsphase, in welcher die Patienten ihre patientenindividuelle Standardtherapie (Bedarfsbehandlung) erhielten, gefolgt von einer aktiven Behandlungsphase mit Marstacimab über einen Zeitraum von 12 Monaten. Dieses Studiendesign ermöglichte es, im Rahmen der Nutzenbewertung einen intra-individuellen Vergleich von Marstacimab gegenüber einer individualisierten Therapie im Sinne der zVT für Patienten mit Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren durchzuführen. Dieser Vergleich wurde bereits im Zulassungsprozess der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit herangezogen.

Aufgrund der sehr begrenzten Fallzahl von Patienten mit Hämophilie B (n = 8) in der Studie BASIS sind eigenständige, inferenzielle Auswertungen ausschließlich innerhalb dieser Teilpopulation nur eingeschränkt aussagekräftig: Vor diesem Hintergrund werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Marstacimab die Studienergebnisse auf Basis der Patienten mit Hämophilie A und B mit Inhibitoren (nachfolgend Inhibitor-Kohorte genannt) dargestellt, um eine stabile und aussagekräftige statistische Bewertung zu gewährleisten.

Zur Prüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde für alle Endpunkte ein Interaktionstest nach Krankheitstyp (Hämophilie A vs. B) durchgeführt. Dabei ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch den Krankheitstyp. Medizinisch begründet sich dies durch den Wirkmechanismus von Marstacimab (Hemmung von TFPI), der unabhängig vom Typ der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hämophilie wirkt, da TFPI die extrinsische Gerinnungskaskade reguliert, unabhängig davon, ob FVIII oder FIX defizient sind.

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

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens für die Inhibitor-Kohorte in der Hämophilie B

Endpunkt	Marstacimab (Inhibitor-Kohorte) vs. Bedarfsbehandlung (Inhibitor-Kohorte) ^a Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
Mortalität		
Tod jeglicher Ursache	Weder unter Marstacimab noch unter Bedarfsbehandlung traten UE auf, die zum Tod führten	-
Morbidität		
Blutungsereignisse		
ABR behandelte Blutungen	Rate Ratio: 0,07 [0,04; 0,12]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar, mind. erheblich
Patienten ohne Zielgelenke	RR: 1,74 [1,36; 2,23]; < 0,0001	
Patienten ohne Blutungen	RR: 26,00 [3,80; 177,68]; 0,0009	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	RR: 1,61 [0,83; 3,09]; 0,1563	Zusatznutzen nicht belegt
PGIC-H	RR: 1,81 [1,38; 2,38]; < 0,0001	Nicht quantifizierbar, mind. beträchtlich
Körperliche Funktionsfähigkeit		
HAL	RR: 2,05 [0,83; 5,06]; 0,1200	Zusatznutzen nicht belegt
pedHAL	RR: 3,06 [0,62; 15,04]; 0,1682	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Haem-A-QoL	RR: 5,80 [1,46; 23,05]; 0,0126	Nicht quantifizierbar, mind. beträchtlich
Haemo-QoL	RR: 3,44 [0,63; 18,68]; 0,1520	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit ^b		
UE jeglichen Schweregrades ^c	RR: 1,87 [1,21; 2,91]; 0,0049	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 0,67 [0,11; 3,99]; 0,6569	
SUE	RR: 0,25 [0,03; 2,24]; 0,2150	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Weder unter Marstacimab noch unter Bedarfsbehandlung traten UE auf, die zum Therapieabbruch führten	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Marstacimab (Inhibitor-Kohorte) vs. Bedarfsbehandlung (Inhibitor-Kohorte) ^a Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß Zusatznutzen
UE nach SOC und PT: Jegliche UE (Häufigkeit ≥ 10 % oder ≥ 10 Ereignisse und Häufigkeit ≥ 1 %) ^c		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1,00 [0,20, 4,95]; 1,0000	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	7,00 [0,86; 56,89]; 0,0687	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3,60 [1,46; 8,86]; 0,0053	
COVID-19 (PT)	9,00 [1,14; 71,04]; 0,0371	
Infektion der oberen Atemwege (PT)	8,00 [1,00; 63,96]; 0,0499	
Untersuchungen		
Untersuchungen (SOC)	1,60 [0,70; 3,63]; 0,2612	
Erkrankungen des Nervensystems		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3,00 [0,61; 14,86]; 0,1785	
Kopfschmerzen (PT)	5,00 [0,58; 42,80]; 0,1418	
a: Für die Berechnung der Effektschätzer und die Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und die Ergebnisse zu Monat 6 der aktiven Behandlung unter Marstacimab herangezogen. Für die Berechnung des Effektschätzer und die Ableitung des Zusatznutzen der ABR behandelter Blutungen wurden die Ergebnisse der 6-monatigen Beobachtungsphase unter Bedarfsbehandlung und die Ergebnisse zu Monat 12 der aktiven Behandlung unter Marstacimab herangezogen, da es sich um eine annualisierte Rate handelt.		
b: Die Auswertungen zu Monat 6 im intra-individuellen Vergleich zwischen Marstacimab und Bedarfsbehandlung zeigen keine schweren UE und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.		
c: Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden (Version 8.0) darlegt, erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens anhand jeglicher UE.		
ABR: Annualisierte Blutungsrate; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; HAL: <i>Haemophilia Activities List, Version 2</i> ; Haem-A-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults</i> ; Haemo-QoL: <i>Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Children and Adolescents</i> ; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; pedHAL: <i>Pediatric Haemophilia Activities List</i> ; PGIC-H: <i>Patient Global Impression of Change - Hemophilia</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Im Rahmen der Studie BASIS traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Unter Marstacimab-Prophylaxe zeigte sich in der Studie BASIS eine ausgeprägte und statistisch signifikante Reduktion der Blutungsaktivität. Die annualisierte Rate behandelter Blutungen war im Vergleich zur vorausgehenden Bedarfsbehandlung um rund 93 % (Rate Ratio: 0,07 [0,04; 0,12]; $p < 0,0001$) reduziert. Der Unterschied zugunsten von Marstacimab erwies sich als robust und blieb auch unter sehr konservativen Annahmen zu potenziell verzerrenden Einflussfaktoren stabil. Insgesamt lässt sich angesichts des Ausmaßes, der Konsistenz und der Robustheit der Ergebnisse plausibel annehmen, dass die beobachteten Unterschiede nicht durch potenziell unterschiedliche Studienbedingungen der sequenziell durchgeführten Behandlungsphasen der Studie BASIS erklärt werden können.

Zusätzlich war der Anteil vollständig blutungsfreier Patienten unter Marstacimab deutlich höher als unter Bedarfsbehandlung (RR [Relatives Risiko]: 26,0 [3,80; 177,68]; $p = 0,0009$). Ebenso zeigte sich unter Marstacimab ein höherer Anteil von Patienten ohne Zielgelenke (RR: 1,74 [1,36; 2,23]; $p < 0,0001$), was auf eine statistisch signifikante Reduktion der chronischen Gelenkbeteiligung hinweist.

Die beobachtete Reduktion der Blutungsaktivität spiegelte sich konsistent in *Patient Reported Outcome* (PRO)-Endpunkten wider. Unter Marstacimab war die Wahrscheinlichkeit einer globalen subjektiven Verbesserung des Krankheitszustands (*Patient Global Impression of Change - Hemophilia* [PGIC-H]) signifikant erhöht (RR: 1,81 [1,38; 2,38]; $p < 0,0001$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich deutlich: Im Gesamtscore für den *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults* (Haem-A-QoL) erreichten Patienten unter Marstacimab signifikant häufiger eine klinisch relevante Verbesserung (RR: 5,80 [1,46; 23,05]; $p = 0,0126$), ebenfalls in einer Größenordnung, die als klinisch hochrelevant einzustufen ist.

Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Marstacimab stellte sich insgesamt als günstig und gut handhabbar dar. Zwar traten unerwünschte Ereignisse (UE) während der aktiven Behandlungsphase häufiger auf, dies war durch nicht schwere, nicht schwerwiegende Infektionen und administrationsbezogene Ereignisse bedingt. Schwere und schwerwiegende UE (SUE) waren selten und zwischen den Phasen vergleichbar, Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nur bei einem Einzelfall auf.

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Nein
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII		

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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für Marstacimab kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet.

Unabhängig davon belegen die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie einen klaren klinischen Nutzen von Marstacimab im Sinne einer effektiven Blutungskontrolle, einer deutlichen Reduktion des Zusatztherapiebedarfs sowie einer alltagstauglichen, standardisierten Anwendung. Das Sicherheitsprofil von Marstacimab erweist sich dabei insgesamt als günstig und gut handhabbar. Marstacimab stellt somit eine relevante therapeutische Option dar, die insbesondere in Versorgungssituationen mit hohem Bedarf an stabiler Prophylaxe und geringem Interventions- und Sicherheitsrisiko zur Verbesserung der Behandlung beitragen kann.

Hämophilie B mit FIX-Inhibitoren

Marstacimab adressiert bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren eine zentrale Limitation der zVT, die für den Großteil der Patienten aus einer rein bedarfsorientierten Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bypassing-Präparaten besteht. Während die bisherige Versorgung primär auf die Behandlung akuter Blutungsereignisse ausgerichtet ist, ermöglicht die prophylaktische Anwendung von Marstacimab eine nachhaltige Reduktion der Blutungsaktivität und zielt auf die präventive Vermeidung von Blutungen ab. In der Studie BASIS zeigte sich unter Marstacimab eine ausgeprägte Verringerung der Blutungsrate sowie eine deutlich höhere Rate an Blutungsfreiheit über den betrachteten Beobachtungszeitraum im Vergleich zur vorgelagerten Bedarfsbehandlung. Diese Reduktion klinisch besonders relevanter Blutungsereignisse ging mit einer Verringerung der Krankheitslast einher und spiegelte sich konsistent in PRO-Endpunkten wider. Zudem erwies sich das Sicherheitsprofil von Marstacimab insgesamt als günstig und gut handhabbar.

Die beobachteten Effekte betreffen damit unmittelbar patientenrelevante Morbiditätsendpunkte von hoher klinischer Bedeutung, insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung wiederkehrender und potenziell schwerwiegender Blutungsereignisse. Trotz der Unsicherheiten, die sich aus dem nicht-randomisierten intra-individuellen Design der Studie BASIS sowie aus der begrenzten Patientenzahl der Teilpopulation der Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren ergeben, sprechen Größe, Konsistenz und Robustheit der Effekte für einen substanziellen therapeutischen Fortschritt gegenüber der bisherigen Versorgung.

Des Weiteren ermöglicht die standardisierte Anwendung mit fixer, gewichtsunabhängiger Dosierung eine einfache Handhabung mit reduziertem Vorbereitungs- und Organisationsaufwand (z. B. durch geringeren Schulungs-, Abstimmungs- oder Dokumentationsbedarf) und verringert zudem das Risiko von Dosierungsfehlern im Versorgungsalltag, da weder patientenindividuelle Dosisberechnungen noch regelmäßige Dosisanpassungen bei Veränderungen des Körpergewichts erforderlich sind. Dies erleichtert eine kontinuierliche Prophylaxe.

Vor diesem Hintergrund ergibt sich für Marstacimab gegenüber der zVT bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mindestens beträchtlich ist**. Die prophylaktische Therapie mit Marstacimab stellt für diese Patientengruppe eine bislang nicht verfügbare Behandlungsoption dar, die mit einer relevanten Reduktion der Blutungsaktivität einhergeht und damit das Potenzial besitzt, die Krankheitslast wesentlich zu reduzieren und schwerwiegende krankheitsbedingte Ereignisse zu vermeiden.

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

Maßgebend für das Krankheitsbild und die Schwere der Erkrankung ist die Restgerinnungsaktivität von FVIII bzw. FIX. Wiederholte Einblutungen in die Gelenke führen langfristig zu Entzündungsprozessen und zur irreversiblen Degradation der Gelenke, welche wiederum zu chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufs führen. Dies schränkt die körperliche Aktivität der Erkrankten ein und mindert deren Lebensqualität. Die Vorbeugung bzw. Verhinderung von Gelenkblutungen ist für den Erhalt der Gelenke von größter Bedeutung.

Hämophilie-Patienten haben unbehandelt ein hohes Blutungsrisiko und werden nach aktuellem Therapiestandard dauerhaft mit Prophylaxe-Produkten behandelt. Dabei erfolgt eine regelmäßige Substitution von FVIII bzw. FIX mit dem Ziel, Blutungen im Vorfeld zu verhindern bzw. zu reduzieren und dadurch Folgekomplikationen zu vermeiden. Bei ca. 30-50 % der Hämophilie A-Patienten und bei ca. 5 % der Hämophilie B-Patienten bilden sich Inhibitoren gegen diese substituierten Gerinnungsfaktor-Ersatzprodukte. Die Inhibitorbildung tritt auf, weil das Immunsystem Gerinnungsfaktorkonzentrate als körperfremd wahrnimmt, und geht mit einer höheren Hospitalisierungs- und Sterberate einher. Die Patienten in der vorliegenden Indikationserweiterung weisen eine Hämophilie A bzw. B mit FVIII- bzw. FIX-Inhibitoren auf.

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)

Die Hämophilie erfordert eine lebenslange Behandlung. Nach aktuellem Therapiestandard sind bei Patienten ohne Inhibitoren regelmäßig intravenöse Infusionen mit FVIII- bzw.

FIX-Ersatzprodukten notwendig. Das Vorhandensein von Inhibitoren stellt eine bedeutende Komplikation der Therapie mit Faktorersatzprodukten dar. Durch die Inhibitorbildung gegen FVIII bzw. FIX verliert die Faktorersatztherapie ihre Wirksamkeit. Daraus ergibt sich ein besonders hoher therapeutischer Bedarf für Hämophilie-Patienten mit Inhibitoren.

Für Hämophilie A-Patienten mit Inhibitoren ist das Therapiespektrum der Routineprophylaxe stark eingeschränkt. Das derzeitige Krankheitsmanagement erfordert eine aufwendige Behandlung mit dem bispezifischen monoklonalen Antikörper Emicizumab, der 1×, 2× oder 4× wöchentlich subkutan appliziert wird. Der Einsatz von Emicizumab birgt jedoch aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung Schwierigkeiten in der Vorbereitung der Injektionslösung. Es besteht ein signifikant ungedeckter Bedarf an Therapien mit einfacher Anwendung, die die Therapiesicherheit steigern und dank der konstanten Reduktion der Blutungsrate zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten führen.

Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren steht im Versorgungsalltag nur die Bedarfsbehandlung mit *Bypassing*-Präparaten zur Verfügung. Für die meisten Patienten kann dabei nur rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) angewendet werden. Eine etablierte Option für die Routineprophylaxe gibt es derzeit nicht. Die Patienten sind daher einem hohen Risiko lebensbedrohlicher Blutungen mit langfristigen Folgeschäden ausgesetzt, die mit den verfügbaren Therapieoptionen schwer zu kontrollieren sind und zu einer hohen Therapielast führen. Die Eliminierung von Inhibitoren durch die Immuntoleranzinduktion (ITI) mit Faktor IX ist schwer umsetzbar, geht mit geringen Erfolgschancen einher und birgt das Risiko eines nephrotischen Syndroms sowie anaphylaktischer Reaktionen. Daher und aufgrund der begrenzten Datenlage gibt es für die ITI bei Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren keine Empfehlungen in Leitlinien. Es besteht ein signifikant ungedeckter Bedarf an Therapien, die Blutungen nicht nur im Bedarfsfall behandeln, sondern vor allem durch eine Prophylaxe verhindern.

Eine große Herausforderung bei der dauerhaft notwendigen Behandlung der Hämophilie liegt zudem in der Therapieadhärenz der Patienten. Die hohe Komplexität der Behandlungen, die sich aus der Häufigkeit und der Vorbereitung der Injektionen gewichtsabhängiger Dosierungen und dem Mitführen des Injektionsbestecks ergeben, kann die Einhaltung der prophylaktischen Schemata für viele Patienten erschweren. Eine gute Therapieadhärenz ist jedoch entscheidend, um das Blutungsrisiko zu minimieren.

Die Einführung von Marstacimab im Jahr 2025 markierte einen wichtigen Therapiefortschritt in der Hämophilie ohne Inhibitoren. Mit der Indikationserweiterung von Marstacimab für Patienten mit Inhibitoren steht nun einem besonders vulnerablen Patientenkollektiv eine vielversprechende Therapiealternative und alltagstaugliche Routineprophylaxe zur Verfügung.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der körporgewichtsunabhängig 1× wöchentlich subkutan verabreicht wird und gegen den *Tissue Factor*-Inhibitor gerichtet ist. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Marstacimab sowohl bei Hämophilie A-Patienten mit Inhibitoren als auch bei Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren angewendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Marstacimab bietet den Vorteil, dass durch die lange Halbwertszeit und den Wirkmechanismus eine 1× wöchentliche Gabe ausreichend ist, um die Patienten die ganze Woche über vor Blutungsereignissen zu schützen. Auch die subkutane Applikation mittels vorgefülltem Autoinjektor-Pen in fixer, körperlsgewichtsunabhängiger Dosierung lässt sich einfach in die Alltagsroutine der Patienten integrieren und fördert die Therapiesicherheit. Dadurch kann die Therapieadhärenz der Patienten und deren Lebensqualität verbessert werden.

Die Indikationserweiterung von Marstacimab für die Hämophilie mit Inhibitoren stellt einen wichtigen Therapiefortschritt dar und adressiert sogleich den ungedeckten Bedarf an sicheren und wirksamen Therapieoptionen für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden, die einfach in der Anwendung sind und gleichzeitig eine sehr hohe Blutungskontrolle ermöglichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der 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	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	76-130
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	1-9
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Nicht belegt	76-130
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der im Ausmaß mind. beträchtlich ist	1-9
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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)

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 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Übliche empfohlene Dosis: 150 mg 1× wöchentlich
		376.460,59 €
		Patientenindividuelle Dosis ^b : 300 mg 1× wöchentlich
		752.921,18 €
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Übliche empfohlene Dosis: 150 mg 1× wöchentlich
		376.460,59 €
		Patientenindividuelle Dosis ^b : 300 mg 1× wöchentlich
		752.921,18 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Eine Dosisanpassung auf 300 mg subkutane Injektion pro Woche kann bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg in Betracht gezogen werden, wenn die Kontrolle der Blutungsereignisse vom behandelnden Arzt als unzureichend beurteilt wird.

FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII

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 beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise 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 Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patient engruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren				
A	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Emicizumab (Hemlibra®)	Erwachsene Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Übliche empfohlene Dosis: kontinuierlich, wöchentliche Gabe: 373.286,26 € oder kontinuierlich, alle 2 Wochen: 378.107,21 € oder kontinuierlich, alle 4 Wochen: 353.696,51 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Übliche empfohlene Dosis: kontinuierlich, wöchentliche Gabe: 218.432,45 €-327.997,23 € oder kontinuierlich, alle 2 Wochen: 224.781,50 €-333.455,69 € oder kontinuierlich, alle 4 Wochen: 217.170,38 €-309.607,40 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patient engruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren				
Bedarfsbehandlung mit Faktor-VIII-Inhibitor- <i>Bypassing</i> -Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion				
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Faktor-VIII-Inhibitor- <i>Bypassing</i> -Aktivität (FEIBA)	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Leichte bis mittelschwere Blutungen:</i> 211.533,14 €-916.266,78 € <i>Schleimhautblutungen:</i> 130.174,24 €-162.717,80 € <i>Schwere Blutungen:</i> 260.000,64 €-325.000,80 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Leichte bis mittelschwere Blutungen:</i> 117.644,02 €-845.002,08 € <i>Schleimhautblutungen:</i> 72.396,32 €-144.444,80 € <i>Schwere Blutungen:</i> 144.444,80 €-271.051,40 €
Bedarfsbehandlung mit rekombinantem Blutgerinnungsfaktor-VIIa-Präparat				
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Eptacog alfa (NovoSeven®)	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Leichte bis mittelschwere Blutungen:</i> 368.090,36 €-549.242,76 € <i>Schwere Blutungen:</i> 2.810.871,84 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Leichte bis mittelschwere Blutungen:</i> 228.236,36 €-480.014,70 € <i>Schwere Blutungen:</i> 1.742.895,84 €-2.451.321,60 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patient engruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-IX-Präparaten mit <i>Standard Half Life</i>				
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Nonacog alfa (BeneFIX [®])	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	371.164,42 €-1.360.213,40 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	229.489,02 €-1.167.061,78 €
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Nonacog gamma (RIXUBIS)	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	389.085,10 €-2.088.946,24 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	239.681,70 €-1.827.911,38 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patient engruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
Routineprophylaxe mit rekombinanten Faktor-IX-Präparaten mit <i>Extended Half Life</i>				
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Albutrepenonacog alfa (IDELVION)	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 327.145,29 €-1.177.720,03 € <i>Falls gut eingestellt:</i> <i>alle 10 Tage</i> 437.658,11 €-1.229.403,72 € oder <i>alle 14 Tage</i> 329.827,21 €-907.587,52 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 196.301,01 €-1.045.932,88 € <i>Falls gut eingestellt:</i> <i>alle 10 Tage</i> 268.208,10 €-1.078.337,90 € oder <i>alle 14 Tage</i> 206.174,50 €-797.350,30 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Eftrenonacog alfa (ALPROLIX)	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 297.908,90 €-780.504,11 € oder <i>alle 10 Tage</i> 388.458,84 €-1.064.691,93 € <i>Falls gut eingestellt:</i> <i>alle 14 Tage</i> 293.925,04 €-787.392,43 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	<i>Wöchentliche Gabe:</i> 183.009,14 €-681.156,14 € oder <i>alle 10 Tage</i> 238.182,60 €-934.958,09 € <i>Falls gut eingestellt:</i> <i>alle 14 Tage</i> 184.264,00 €-692.721,79 €
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Nonacog beta pegol (Refixia [®])	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	361.652,53 €-1.006.503,00 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	223.349,56 €-865.238,92 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patient engruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
Routineprophylaxe mit plasmatischem Faktor-IX-Präparat				
B	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	Blutgerinnungs-faktor IX vom Menschen (Haemonine) ^b	Erwachsene Patienten mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	235.714,66 €-1.410.984,92 €
			Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) mit FIX-Inhibitoren	137.199,22 €-1.214.444,14 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Kosten für pdFIX-Präparate beispielhaft an Haemonine dargestellt. Es sind weitere Fertigarzneimittel verfügbar: AlphaNine, Immunine, Octanine FIX: Faktor IX; FVIII: Faktor VIII; pdFIX: plasmatischer Faktor IX				

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. schwerwiegenden Infektionen, Sepsis, Trauma, Quetschungen und Krebs, könnte die Verstärkung der Entzündungsreaktion durch die gleichzeitige Hemmung des *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) ein Risiko für Nebenwirkungen darstellen, insbesondere für Thrombosen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Versäumte Dosis

Für Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 150 mg

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

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

Für Patienten mit einer Erhaltungsdosis von 300 mg

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

Umstellung auf Hymravzi

Umstellung von einer prophylaktischen Faktorsubstitutionstherapie oder von Bypassing-Präparaten auf Hymravzi: Vor Beginn der Behandlung mit Hymravzi müssen die Patienten die Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten (Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentrate) oder Bypassing-Präparaten (z. B. rekombinanter FVIIa [rFVIIa] oder aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat [aPCC]) absetzen. Die Behandlung mit Hymravzi kann jederzeit nach dem Absetzen der Gerinnungsfaktorkonzentrate oder der Bypassing-Präparate begonnen werden.

Umstellung von Nicht-Faktor-basierten Hämophilietherapien auf Hymravzi: Es liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien zur Umstellung von Patienten mit anderen Nicht-Faktor-basierten Arzneimitteln auf Marstacimab vor. Zwar wurde keine Auswaschphase untersucht, dennoch besteht ein Ansatz darin, für den vorherigen Wirkstoff auf Grundlage der angegebenen Halbwertszeit einen angemessenen Auswaschzeitraum (mindestens 5 Halbwertszeiten) zu

ermöglichen, bevor die Behandlung mit Hymfavzi begonnen wird. Während der Umstellung von anderen Nicht-Faktor-basierten Hämophilie-Arzneimitteln auf Hymfavzi kann eine zusätzliche Behandlung mit Gerinnungsfaktorkonzentraten oder Bypassing-Präparaten zur Unterstützung der hämostatischen Wirkung erforderlich sein.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Hymfavzi 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 Hymfavzi abgesetzt wurde.

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

Immuntoleranzinduktion (ITI)

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Thromboembolische Ereignisse

Die Aufhebung der TFPI-Hemmung kann das Gerinnungspotenzial eines Patienten erhöhen und das individuelle, multifaktorielle Risiko für thromboembolische Ereignisse verstärken. Arterielle und venöse thrombotische Ereignisse, einschließlich Embolien, wurden in klinischen Studien mit Marstacimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Ereignisse traten bei Personen mit multiplen Risikofaktoren für Thromboembolie auf. Bei den folgenden Patienten könnte bei der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestehen:

- Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Venen- oder Arterienthrombose oder ischämischer Erkrankung in der Anamnese
- Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf genetische prothrombotische Erkrankungen (z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation), Patienten mit längeren Phasen der Immobilisation, Adipositas und Rauchen
- Patienten mit aktuell bestehender, akuter schwerer Erkrankung mit erhöhter Gewebefaktor-Expression (z. B. schwere Infektion, Sepsis, Trauma, Quetschungen, Krebserkrankung)
- Patienten, die im perioperativen Umfeld behandelt und/oder einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Im perioperativen Umfeld kann die gleichzeitige Anwendung von Hymfavzi und anderen Hämostatika das Thromboserisiko möglicherweise erhöhen.

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

Nutzen und Risiken der Anwendung von Hymfavzi bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese, mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolie oder

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

Die Anwendung von Anti-TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*)-Arzneimitteln, einschließlich Marstacimab, wurde mit der Entwicklung thromboembolischer Komplikationen bei Patienten in Verbindung gebracht, die in unmittelbarem zeitlichen Abstand zusätzliche Hämostatika (d. h. sog. „Bypassing-Präparate“) erhielten. Bei der Verabreichung von Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparaten sowie Bypassing-Präparaten für die Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die Marstacimab erhielten, traten keine Sicherheitsrisiken auf. Ist die Gabe von Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Präparaten oder Bypassing-Präparaten bei einem Patienten, der eine Hymfavzi-Prophylaxe erhält, indiziert, wird die niedrigste wirksame Dosis entsprechend der Produktinformation empfohlen. Die Patienten sind im Hinblick auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen thromboembolischer Ereignisse aufzuklären und zu überwachen. Bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse ist Hymfavzi abzusetzen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten.

Hinweise zur Behandlung von Durchbruchblutungen

Faktor-VIII- und Faktor-IX-Präparate oder Bypassing-Präparate (z. B. rFVIIa oder aPCC) können zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die Hymfavzi erhalten, angewendet werden. Es sollten keine zusätzlichen Dosen von Hymfavzi verabreicht werden, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Das medizinische Fachpersonal sollte mit allen Patienten und/oder Betreuern die Dosis und den Zeitplan für die Anwendung der Gerinnungsfaktorkonzentrate oder Bypassing-Präparate besprechen, die bei Bedarf während der Prophylaxe mit Hymfavzi verwendet werden sollen.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Einfluss von Marstacimab auf Gerinnungstests

In Standardgerinnungstests, einschließlich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (*activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) und Prothrombinzeit (*Prothrombin Time*), zeigt die Marstacimab-Therapie keine klinisch signifikanten Interferenzen.

Sonstige Bestandteile

Polysorbatgehalt

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

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

eines Biologikums wie Marstacimab auf die Expression von Cytochrom-P450-Enzymen werden ebenfalls nicht erwartet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Marstacimab vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei einer geringen Anzahl erwachsener Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg, die in Studien der frühen Phase bis zu 3 Monate lang mit Marstacimab in einer Dosierung von 450 mg einmal wöchentlich als subkutane Injektion behandelt wurden, traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Es handelte sich jedoch um eine kleine Gruppe und die Auswirkungen längerfristiger hoher Expositionen sind nicht bekannt. Die Verabreichung höherer Dosen als empfohlen, kann zu Hyperkoagulabilität führen.

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

Kinder und Jugendliche

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