

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Marstacimab (Hympavzi®)

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Kaskadenmodell der Blutgerinnung	9
Abbildung 2-2: Regulation der Blutgerinnung durch <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> (TFPI) (A) und Isoformen von TFPI (B)	11
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Marstacimab (eigene Darstellung).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BE	Bethesda-Einheiten
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossiers 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.
FIIa	Thrombin
FV	Blutgerinnungsfaktor V, Faktor V
FVa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor V, aktivierter Faktor V
FVII	Blutgerinnungsfaktor VII, Faktor VII
FVIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII, aktivierter Faktor VII
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII, Faktor VIII
FVIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VIII, aktivierter Faktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX
FIXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor IX, aktivierter Faktor IX
FX	Blutgerinnungsfaktor X, Faktor X
FXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor X, aktivierter Faktor X
FXI	Blutgerinnungsfaktor XI, Faktor XI
FXIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XI, aktivierter Faktor XI
FXII	Blutgerinnungsfaktor XII, Faktor XII
FXIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XII, aktivierter Faktor XII
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII, Faktor XIII
FXIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XIII, aktivierter Faktor XIII

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
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
IgG	Immunglobulin G
IgG1-Lambda	Immunglobulin G1-Lambda (<i>Immunoglobulin Gamma-1 with Lambda Light Chains</i>)
ITI	Immuntoleranzinduktion
K	Kunitz
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TF	Gewebefaktor (<i>Tissue Factor</i>)
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Marstacimab
Handelsname:	Hympavzi®
ATC-Code:	B02BX11
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19281214	EU/1/24/1874/002	150 mg	1 Fertigpen
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Marstacimab 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 %)
 - mit Faktor-VIII-Inhibitoren
- Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel):
 - ohne Faktor-IX-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FIX < 1 %)
 - mit Faktor-IX-Inhibitoren (1)

Das vorliegende Dossier 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.

Die Hämophilie ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren verursacht wird (2). Die bekanntesten Formen sind die Hämophilie A und B. Bei der Hämophilie A resultiert der Mangel aus einer pathogenen Variation des FVIII-Gens F8, bei der Hämophilie B aus einer pathogenen Variation des FIX-Gens F9 (2, 3). Durch die X-chromosomal rezessive Vererbung der Gerinnungsstörung betrifft die Erkrankung fast ausschließlich Männer¹, wohingegen weibliche Trägerinnen der Mutation auf einem X-Chromosom meist asymptomatisch bleiben oder einen milden Verlauf zeigen (2). In der Mehrheit der Fälle findet sich bei der Hämophilie eine familiäre Vorgeschichte, jedoch kann in ca. 30 % der Fälle die Hämophilie eine Folge einer Spontanmutation in der Keimbahn sein (3, 4).

Normalerweise folgt der Mechanismus der Blutgerinnung einer Kaskade von Ereignissen, die zur Hämostase – dem Stillstand einer Blutung – führen. Bei Hämophilie-Patienten ist diese Kaskade gestört. Der Schweregrad der Hämophilie hängt von der vorhandenen Restaktivität des FVIII bzw. FIX ab. Bei Patienten mit einer Faktor-Restaktivität von < 1 % wird von einer schweren Hämophilie gesprochen. Bei diesen Patienten besteht ein besonders hohes Blutungsrisiko und es kann zu spontanen Blutungen kommen. Bei Patienten mit einer moderaten Hämophilie (Faktor-Restaktivität von 1-5 %) können gelegentlich spontane Blutungen auftreten, während bei der milden Form (Faktor-Restaktivität von 5-40 %) vor allem verlängerte Blutungen nach einem Trauma auftreten können (3, 5). Die klassische Kaskade der Blutgerinnung setzt sich aus einem intrinsischen und einem extrinsischen Gerinnungsweg sowie einer gemeinsamen Endstrecke zusammen (siehe Abbildung 2-1).

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.

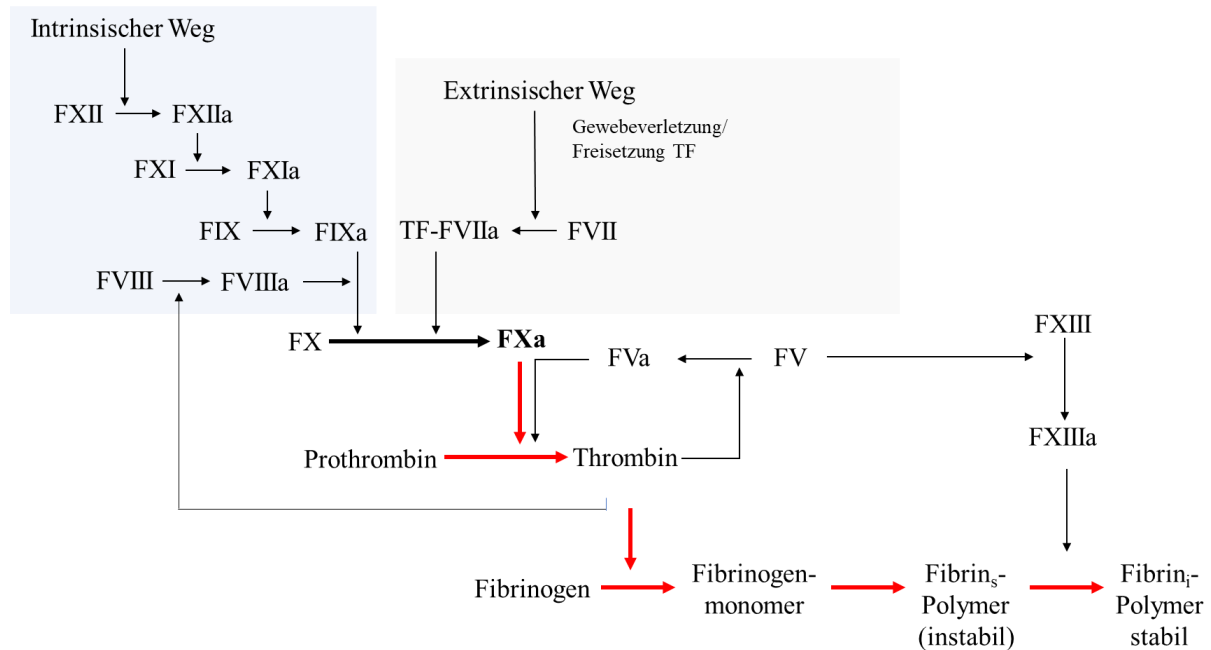


Abbildung 2-1: Kaskadenmodell der Blutgerinnung

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

Quelle: Adaptiert nach (6)

Nach einer Endothelschädigung wird der intrinsische Weg durch freiliegendes endotheliales Kollagen aktiviert; der extrinsische Weg hingegen wird durch den Gewebefaktor (*Tissue Factor*, TF) aktiviert, der von Endothelzellen nach der Gewebsverletzung freigesetzt wird (7). Der intrinsische Weg führt über mehrere Zwischenschritte zur Aktivierung von FIX, einer Serinprotease, die gemeinsam mit dem Kofaktor VIII einen Tenasekomplex bildet, durch den der Blutgerinnungsfaktor X (Faktor X, FX) aktiviert wird, der wiederum die Bildung großer Mengen Thrombin (FIIa) induziert (8, 9). Der extrinsische Weg führt über die Ausschüttung von TF und die Aktivierung von Blutgerinnungsfaktor VII (Faktor VII, FVII) ebenfalls zur Aktivierung von FX (10–12).

Mit der Aktivierung von FX laufen beide Gerinnungswege – der intrinsische und der extrinsische – zu einem gemeinsamen Weg zusammen und führen zur Bildung von Thrombin und einer anschließenden Umwandlung des löslichen Plasmaproteins Fibrinogen in ein unlösliches Fibrinnetz. Zusammen mit Thrombozyten führt dies dazu, dass die verletzte Gefäßwand verschlossen und die Blutung gestillt wird (13–15).

Obwohl das klassische Kaskadenmodell 2 getrennte Wege der Blutgerinnung vorschlägt, weiß man heute, dass im intrinsischen Weg FVIII und FIX von zentraler Bedeutung für die Ausbildung des Fibrinnetzes und somit essenziell für die Blutstillung sind. Der relativ schnelle extrinsische Aktivierungsweg spielt aber ebenfalls eine wichtige Rolle und wird nach

Aktivierung von FX zum aktivierten Blutgerinnungsfaktor X (aktivierter Faktor X, FXa) über einen negativen Feedback-Loop reguliert. So muss die über den extrinsischen Weg induzierte Aktivierung von FX zu FXa weiter durch die Aktivierung von FIX und FVIII verstärkt werden, damit die Gerinnungskaskade zu Ende geführt werden kann. Ein Mangel an FVIII oder FIX führt zu erhöhten Blutungen, da die Thrombinbildung und die damit einhergehende Fibrinumwandlung verzögert wird und kein stabiles Fibrinnetz ausgebildet werden kann (16).

Die derzeitigen Standardtherapien zur Behandlung einer Hämophilie greifen in den intrinsischen Weg ein und basieren auf der intravenösen Substitution eines FVIII- bzw. FIX-Ersatzprodukts zur Behandlung oder Vorbeugung von Blutungen (17).

Die Substitution von Faktorerersatzprodukten birgt das Risiko, dass sich bei einem Teil der Patienten Alloantikörper (so genannte Inhibitoren) gegen die exogenen FVIII- bzw. FIX-Gerinnungsfaktorerersatzprodukte bilden und diese neutralisieren (3). Diese Inhibitor-Entwicklung ist mit 30-50 % deutlich häufiger bei der Hämophilie A als bei der Hämophilie B mit < 5 % zu beobachten, wobei Patienten mit Hämophilie B häufig einen höheren Inhibitor-Titer aufweisen (16, 18–20). In der Folge kann die Behandlung mit Faktorerersatzprodukten – je nach Titer des vorhandenen Inhibitors – teilweise oder vollständig wirkungslos sein und damit zu einer erhöhten Morbidität bei den betroffenen Patienten führen (21–23). Die Ausbildung solcher Antikörper stellt somit eine bedeutende Komplikation in der Hämophilie-Therapie dar und erfordert alternative Therapiestrategien. Insbesondere bei hohen Inhibitor-Titern (> 5 Bethesda-Einheiten [BE]) kommen Faktorpräparate zur Therapie nicht mehr in Frage.

Bei Patienten mit Inhibitoren kann eine Immuntoleranzinduktion (ITI) durchgeführt werden mit dem Ziel, die Inhibitoren zu eliminieren (3). Bei der ITI wird durch wiederholte Infusion einer relativ hohen Konzentration des fehlenden Gerinnungsfaktors bei gleichzeitiger Immunsuppression eine Toleranz erzielt, um damit die Wirksamkeit der Faktorerersatztherapie wiederherzustellen. Allerdings ist diese Behandlungsoption durch die häufigen Infusionen mit einer hohen Belastung für die Patienten und hohen Kosten verbunden. Bei Hämophilie B Patienten mit Inhibitoren ist die Gabe von FIX-Ersatzprodukten durch das hohe Anaphylaxie-Risiko (ca. 50%) gegen FIX besonders erschwert. Aufgrund der begrenzten Datenlage für Hämophilie B gibt es keine Empfehlungen für eine ITI bei Hämophilie B in nationalen und internationalen Leitlinien (3, 24, 25).

Nach erfolgloser ITI stehen nur noch sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten offen. Diese umfassen sogenannte Bypassing-Präparate oder moderne, nicht-faktorbasierte Therapien, die den Gerinnungsprozess unabhängig von FVIII oder FIX unterstützen. Bypass-Präparate werden intravenös angewendet, besitzen eine kurze Halbwertszeit und sind mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse verbunden (3, 26–28).

Entsprechend stehen aktuell Patienten mit Hämophilie A und B mit Inhibitoren nur limitierte Behandlungsoptionen zur Verfügung, die zudem nicht bei jedem Patienten eingesetzt werden können und sowohl mit klinischen als auch praktischen Herausforderungen verbunden sind. Insofern besteht ein hoher, ungedeckter, therapeutischer Bedarf für Patienten mit Hämophilie mit Inhibitoren nach einer neuen, sicheren und wirksamen Behandlungsoption.

Rolle des *Tissue Factor Pathway Inhibitors* (TFPI)

Um eine übermäßige Blutgerinnung, allgemein als Thrombose bekannt, zu verhindern, erfolgt auf jeder Ebene der Kaskade eine Regulierung des Gerinnungsprozesses. Dieser Prozess kann sowohl enzymatisch, z. B. durch Antithrombin, als auch durch Modulation der Aktivität der Kofaktoren geschehen. Ein wichtiger regulatorischer Mechanismus läuft über TFPI – einen Serinprotease-Inhibitor des Kunitz (K)-Typs – der einer von mehreren negativen Regulatoren der Blutgerinnung ist (13, 29). TFPI wirkt innerhalb des extrinsischen Weges als primärer Inhibitor des Komplexes aus TF und seinem Liganden, dem aktivierten Blutgerinnungsfaktor VIIa (aktivierter Faktor VII, FVIIa) (13, 15). Durch die Bindung von TFPI an das aktive Zentrum von FVIIa hemmt TFPI indirekt auch die Aktivierung von FX zu FXa (14, 29, 30), was ein wesentlicher Schritt bei der Bildung von FIIa und der anschließenden Umwandlung von Fibrinogen in unlösliches Fibrin ist (13–15). TFPI blockiert somit die Einleitung der Gerinnung in den frühen Phasen der Thrombinbildung (31) (siehe Abbildung 2-2 (A)). TFPI liegt in 2 Isoformen vor – TFPI α und TFPI β –, die durch alternatives Spleißen während der Transkription entstehen. Die TFPI α -Isoform wird in freier Form in Blutplättchen exprimiert, während die TFPI β -Isoform fest gebunden an der Oberfläche des Endothels vorkommt (32). Beide Isoformen unterscheiden sich vor allem in ihren K-Typ-Domänen (TFPI α : K1, K2 und K3; TFPI β : K1 und K2) und weisen verschiedene Funktionen bei der Blutgerinnung auf (29, 33, 34) (siehe Abbildung 2-2 (B)).

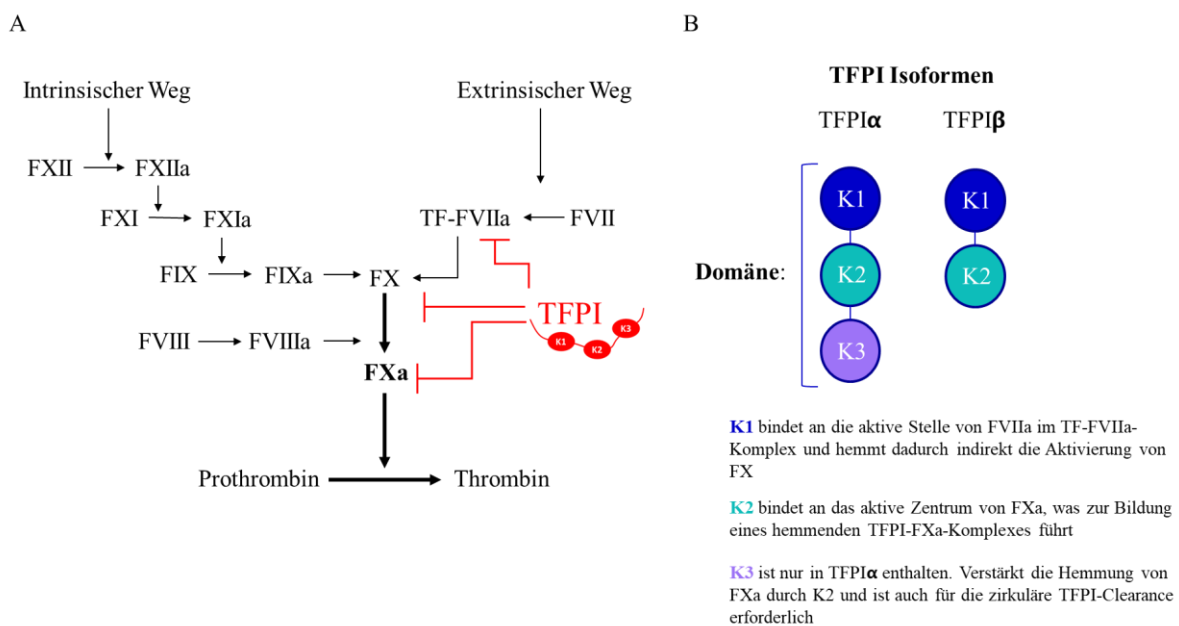


Abbildung 2-2: Regulation der Blutgerinnung durch *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) (A) und Isoformen von TFPI (B)

FVII: Faktor VII; FVIIa: aktivierter Faktor VII; FVIII: Faktor VIII; FVIIIa: aktivierter Faktor VIII; FIX: Faktor IX; FIXa: aktivierter Faktor IX; FX: Faktor X; FXa: aktivierter Faktor Xa; FXI: Faktor XI; FXIa: aktivierter Faktor XI; FXII: Faktor XII; FXIIa: aktivierter Faktor XII K: Kunitz; TF: *Tissue Factor* TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

Quellen: Adaptiert nach (13–15, 30) (A) und nach (29–31, 35, 36) (B)

Wirkmechanismus von Marstacimab

Marstacimab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper (Immunglobulin G1-Lambda [*Immunoglobulin Gamma-1 With Lambda Light Chains*, IgG1-Lambda]), der gegen die K2-Domäne (siehe Abbildung 2-2) des TFPI, die sowohl in TFPI α als auch in TFPI β vorhanden ist, gerichtet ist (siehe Abbildung 2-3).

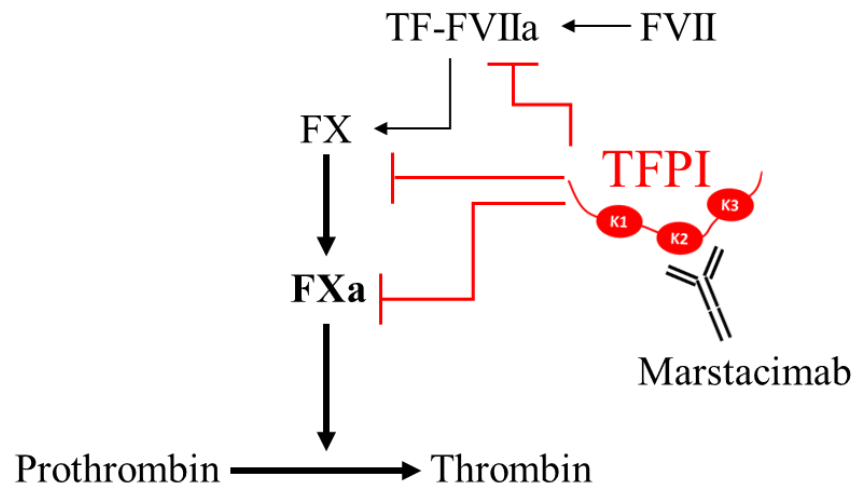


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Marstacimab (eigene Darstellung)

FVII: Faktor VII; FVIIa: aktivierter Faktor VII; FX: Faktor X; FXa: aktivierter Faktor Xa; TF: *Tissue Factor*; TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

Durch die Hemmung von TFPI durch Marstacimab können somit, unabhängig von FVIII und FIX und damit auch unabhängig vom Vorhandensein von Inhibitoren, die gerinnungsfördernden FXa- und FVIIa-TF-Aktivitäten erhöht werden und somit Defizite im intrinsischen Gerinnungsweg umgangen werden. Durch die Wiederherstellung der Bildung von ausreichend Thrombin kann ein stabiles Fibrinnetz erzeugt werden, um eine Endothelschädigung zu verschließen (1, 37). Dabei konnte gezeigt werden, dass neutralisierende Antikörper gegen Marstacimab zwar in manchen Patienten vorübergehend gebildet werden, diese aber keine Auswirkung auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Marstacimab haben. Aufgrund dieser auf dem speziellen Wirkmechanismus basierenden Eigenschaften kann Marstacimab als Routineprophylaxe eingesetzt werden (1).

Marstacimab wird in einem vorgefüllten Fertigpen in einer fixen, gewichtsunabhängigen Dosierung einmal wöchentlich subkutan verabreicht (1). Die Verfügbarkeit eines Pens mit eingebauter Nadel und ohne die Notwendigkeit einer Dosiseinstellung stellt eine patientenfreundliche Behandlungsoption dar und kann möglicherweise die Verordnungs- und Adhärenzraten verbessern sowie Medikationsfehler und Verwurf verringern (38–41). Marstacimab wird nur einmal wöchentlich verabreicht und gewährleistet aufgrund der langen Halbwertszeit dennoch einen kontinuierlichen Schutz vor Blutungen aufgrund der im Steady-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

State konstanten therapeutisch aktiven Marstacimab-Konzentrationen im Blut, bei gleichzeitig geringer Belastung der Patienten.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	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	Nein	12.05.2026	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	Nein	12.05.2026	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX Quellen: (1, 32)			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Marstacimab zugrunde (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Hypavzi 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
Hypavzi 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
FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX Quellen: (1, 32)	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation von Marstacimab zugrunde (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Marstacimab und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation von Marstacimab sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Hymfavzi® 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen Hymfavzi® 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Mai 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. *Haemophilia*. Nature Reviews Disease Primers. 2021; 7:45 : 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition* [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>.
4. Mannucci Pier M., Tuddenham Edward G.D. *The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy*. 2001; 344 (23): 1773–9.
5. Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E. *Treatment Options in Hemophilia*. Dtsch Arztebl Int. 2019; 116 (47): 791–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0791>.
6. Volk T, Rosenthal C., von Heymann C. *Anästhesiologie - Kapitel 10.1 Gerinnungsphysiologie*; 2009.
7. Chaudhry R, Killeen RB, Babiker HM. *Physiology, Coagulation Pathways* [online]. 2023.

8. DAVIE EW, RATNOFF OD. *Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting*. Science. 1964; 145 (3638): 1310–2. <https://doi.org/10.1126/science.145.3638.1310>.
9. MACFARLANE RG. *AN ENZYME CASCADE IN THE BLOOD CLOTTING MECHANISM, AND ITS FUNCTION AS A BIOCHEMICAL AMPLIFIER*. Nature. 1964; 202 : 498–9. <https://doi.org/10.1038/202498a0>.
10. Dahlbäck B. *Blood coagulation*. Lancet. 2000; 355 (9215): 1627–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02225-X).
11. Kirchhofer D, Nemerson Y. *Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex*. Curr Opin Biotechnol. 1996; 7 (4): 386–91. [https://doi.org/10.1016/s0958-1669\(96\)80112-1](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(96)80112-1).
12. Mackman N. *Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24 (6): 1015–22. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000130465.23430.74>.
13. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. *How it all starts: Initiation of the clotting cascade*. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015; 50 (4): 326–36. <https://doi.org/10.3109/10409238.2015.1050550>.
14. Lwaleed BA, Bass PS. *Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease*. J Pathol. 2006; 208 (3): 327–39. <https://doi.org/10.1002/path.1871>.
15. Ragni MV. *Novel alternate hemostatic agents for patients with inhibitors: beyond bypass therapy*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017 (1): 605–9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.605>.
16. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. *Haemophilias A and B*. Lancet. 2003; 361 (9371): 1801–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13405-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13405-8).
17. Bundesärztekammer. *Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie* [online]. 2020 [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://dgthg.de/inhalt/uploads/2025/02/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
18. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. *Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study*. Blood. 2013; 121 (20): 4046–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-457036>.
19. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. *Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A*. Blood. 2019; 134 (3): 317–20. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000658>.
20. 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. 2021; 106 (1): 123–9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>.
21. Dolan G, Benson G, Duffy A, et al. *Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold?* Blood Rev. 2018; 32 (1): 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.08.007>.
22. Luo L, Zheng Q, Chen Z, et al. *Hemophilia a patients with inhibitors: Mechanistic insights and novel therapeutic implications*. Front Immunol. 2022; 13 (0): 1019275. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1019275>.

23. Witmer C, Young G. *Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence*. Ther Adv Hematol. 2013; 4 (1): 59–72.
<https://doi.org/10.1177/2040620712464509>.
24. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. *Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006)*. Haemophilia. 2009; 15 (5): 1027–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02039.x>.
25. Bundesärztekammer. *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle* [online]. 2020 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
26. Takeda GmbH. *Fachinformation FEIBA 500 E./1000 E./2500 E. konzentriert Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2024* [online]. 2024 [Zugriff: 27.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.
27. NOVO NORDISK Pharma GmbH. *Fachinformation NovoSeven® 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg; Stand: Januar 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 27.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.
28. Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies. *CEVENFACTA® 1 mg (45 KIE)/- 2 mg (90 KIE)/- 5 mg (225 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung* [online]. 2022 [Zugriff: 27.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023869/cevenfacta-r-1-mg-45-kie-2-mg-90-kie-5-mg-225-kie-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-injektionsloesung>.
29. Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, et al. *A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers*. J Thromb Haemost. 2018; 16 (9): 1722–31.
<https://doi.org/10.1111/jth.14207>.
30. Maroney SA, Mast AE. *New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor*. J Thromb Haemost. 2015; 13 Suppl 1 (0 1): S200-7. <https://doi.org/10.1111/jth.12897>.
31. Chowdary P. *Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia*. Int J Hematol. 2020; 111 (1): 42–50.
<https://doi.org/10.1007/s12185-018-2548-6>.
32. Mast AE. *Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36 (1): 9–14.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305996>.
33. Parng C, Singh P, Pittman DD, et al. *Translational Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characterization and Target-Mediated Drug Disposition Modeling of an Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Antibody, PF-06741086*. J Pharm Sci. 2018; 107 (7): 1995–2004. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.03.010>.
34. Wood JP, Ellery PER, Maroney SA, Mast AE. *Biology of tissue factor pathway inhibitor*. Blood. 2014; 123 (19): 2934–43. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-512764>.
35. Peterson JA, Maroney SA, Mast AE. *Targeting TFPI for hemophilia treatment*. Thrombosis Research. 2016; 141 Suppl 2 (Suppl 2): S28-30.
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30359-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30359-0).

36. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. *Future of coagulation factor replacement therapy*. J Thromb Haemost. 2013; 11 Suppl 1 : 84–98. <https://doi.org/10.1111/jth.12270>.
37. van Thillo Q, Hermans C. *Rebalancing agents in hemophilia: knowns, unknowns, and uncertainties*. Haematologica. 2025; 110 (12): 2902–12. <https://doi.org/10.3324/haematol.2025.288245>.
38. Kahr Rasmussen N, Berg B, Christiansen ASL, et al. *The Concizumab Pen-Injector is Easy to Use and Preferred by Hemophilia Patients and Caregivers: A Usability Study Assessing Pen-Injector Handling and Preference*. Patient Prefer Adherence. 2024; 18 : 1713–27. <https://doi.org/10.2147/PPA.S470091>.
39. Maggio MC, Vergara B, Porcelli P, Corsello G. *Improvement of treatment adherence with growth hormone by easypod™ device: experience of an Italian centre*. Ital J Pediatr. 2018; 44 (1): 113. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0548-z>.
40. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, et al. *Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment*. Patient Prefer Adherence. 2020; 14 : 781–93. <https://doi.org/10.2147/PPA.S239196>.
41. Coutant R, Tauber M, Demaret B, et al. *Treatment burden, adherence, and quality of life in children with daily GH treatment in France*. Endocr Connect. 2023. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0464>.