

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Marstacimab (Hympavzi[®])

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

Modul 3 A

*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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	76

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	77
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der an das Deutsche Hämophileregister gemeldeten Hämophilie A-Fälle für die Jahre 2017-2023	26
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-3: Herleitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation für Marstacimab.....	28
Tabelle 3-4: Herleitung der altersspezifischen Verteilung der Hämophilie A-Fallzahlen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den Jahren 2017-2023	30
Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren in den Jahren 2027-2031 in Deutschland.....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Erwachsene	44
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Jugendliche (12-17 Jahre).....	46
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	54
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Erwachsene Patienten	55
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Jugendliche (12-17 Jahre).....	56
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken gemäß EU-RMP	72
Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	72
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vererbung der Hämophilie	14
Abbildung 3-2: Kaskadenmodell der Blutgerinnung	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPCC	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (<i>activated Prothrombin Complex Concentrate</i>)
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit (<i>activated Partial Thromboplastin Time</i>)
BE	Bethesda-Einheiten
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
COX	Cyclooxygenase
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DFL	Durchstechflasche
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
DHR	Deutsches Hämophileregister
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie (<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHL	Verlängerte Halbwertszeit (<i>Extended Half Life</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
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 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>)
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

Abkürzung	Bedeutung
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
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
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
IgG	Immunglobulin G
IgG1-Lambda	Immunglobulin G1-Lambda (<i>Immunoglobulin Gamma-1 With Lambda Light Chains</i>)
IGH	Interessengemeinschaft Hämophile
Injekt-Lsg.	Injektionslösung
INR	Internationales normiertes Verhältnis (<i>International Normalized Ratio</i>)
ITI	Immuntoleranzinduktion
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LPI/LPFV	Letzter eingeschlossener Patient (<i>Last Patient In/Last Patient First Visit</i>)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)

Abkürzung	Bedeutung
mAk	monoklonaler Antikörper
n	Anzahl
NBA	Nijmegen-modifiziertes Bethesda-Assay
NCT	Nationale klinische Studien (<i>National Clinical Trial</i>)
NSAID	Nicht steroidale Antirheumatika (<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i>)
OLE	Offene Verlängerungsstudie (<i>Open-Label Extension</i>)
OSA	Einstufen-Gerinnungstest (<i>One Stage Clotting Assay</i>)
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Study</i>
pdFVIII	plasmatischer Faktor VIII (<i>plasma derived FVIII</i>)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PT	Prothrombinzeit (<i>Prothrombin Time</i>)
pU	pharmazeutisches Unternehmen
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VII
rFVIII	rekombinanter Faktor VIII
RMP	Risikomanagement-Plan
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL	Standard-Halbwertszeit (<i>Standard Half Life</i>)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
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
WFH	Weltverband der Hämophilie (<i>World Federation of Hemophilia</i>)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Marstacimab wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten¹ ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit:

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.

- 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 Faktor-VIII-Inhibitoren (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in diesem Anwendungsgebiet ist Emicizumab.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Concizumab legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beschluss vom 16. Oktober 2025 unter Bezugnahme auf dessen zugelassenes Anwendungsgebiet zur „Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor-VIII-Inhibitoren“ folgende zVT fest (2, 3):

- Emicizumab

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

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformation von Marstacimab und das Nutzenbewertungsverfahren zu Concizumab (Beschluss vom 16. Oktober 2025) herangezogen (1, 3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

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. NOVO NORDISK Pharma GmbH. Fachinformation Alhemo®; Stand: August 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Concizumab (Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, mit Faktor-VIII-Inhibitoren) [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11978/2025-10-16_AM-RL-XII_Concizumab_D-1187_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Beschreibung der Erkrankung

Hämophilie ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren gekennzeichnet ist (1). Es handelt sich um eine chronische Erkrankung. Die bekanntesten Formen sind die Hämophilie A und B. Die Symptome bei Hämophilie A und B sind grundsätzlich die gleichen. Wiederholte Einblutungen in Muskeln, Gewebe und Gelenke sowie intrakranielle Blutungen sind die Hauptsymptome bei Hämophilie-Patienten. Blutungen können entweder spontan – ohne erkennbare Ursache – oder traumatisch – nach Verletzung oder Eingriff – auftreten (2). Klinisch können die Hämophilie A und B kaum voneinander unterschieden werden und die Diagnose muss durch spezifische Faktor-Assays sowie mittels genetischer Diagnostik erfolgen. Dabei wird unterschieden, ob ein Blutgerinnungsfaktor VIII (Faktor VIII, FVIII)-Mangel (Hämophilie A) oder ein Blutgerinnungsfaktor IX (Faktor IX, FIX)-Mangel (Hämophilie B) vorliegt (3, 4).

Bei der Hämophilie A betrifft die angeborene Blutgerinnungsstörung den Mangel an FVIII bedingt durch eine pathogene Variation des FVIII-Gens (F8) (1, 3). In der Mehrheit der Fälle ist die ursächliche Genmutation vererbt, in ca. 30 % der Fälle kann die Hämophilie jedoch auch die Folge einer Spontanmutation in der Keimbahn ohne familiäre Vorgeschichte sein (3, 5). Durch die X-chromosomal rezessive Vererbung der Gerinnungsstörung betrifft die Erkrankung fast ausschließlich Männer, Frauen sind meist nur Trägerinnen der Mutation (siehe Abbildung 3-1) (1). Der Weltverband der Hämophilie (*World Federation of Hemophilia*, WFH) erfasste beispielsweise für das Jahr 2024 insgesamt 224.353 Hämophilie A-Fälle mit einem Anteil an Jungen und Männern von 90 % und einem Anteil an Mädchen und Frauen von 4 % (6 % ohne Angabe) (6).

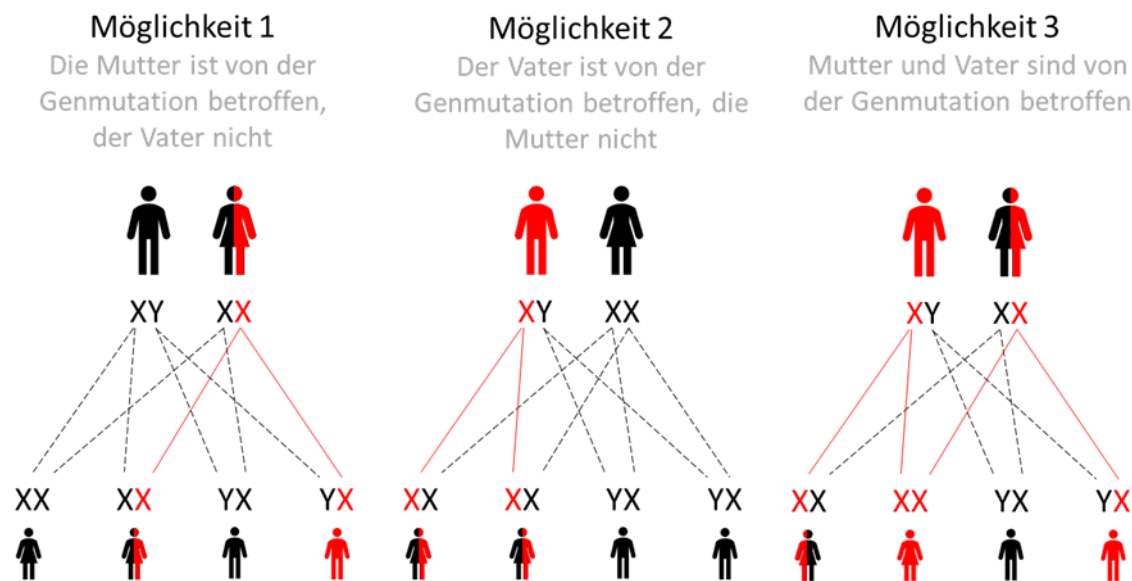


Abbildung 3-1: Vererbung der Hämophilie

Möglichkeit 1): Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass 50 % der männlichen Nachkommen Hämophilie haben werden und 50 % der weiblichen Nachkommen Trägerinnen der Hämophilie sind.

Möglichkeit 2): Keiner der männlichen Nachkommen wird Hämophilie haben und alle weiblichen Nachkommen werden Trägerinnen der Hämophilie sein.

Möglichkeit 3): Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass 50 % der männlichen Nachkommen Hämophilie haben werden. Bei den weiblichen Nachkommen besteht die Wahrscheinlichkeit, dass alle weiblichen Nachkommen Trägerinnen der Hämophilie sind und 50 % der weiblichen Nachkommen Hämophilie haben werden.

Quelle: Adaptiert nach (7)

Weibliche Trägerinnen bleiben meist asymptomatisch oder zeigen einen milden Verlauf (1). Jedoch können Mädchen und Frauen ebenso unter übermäßigen und behandlungsbedürftigen Blutungen leiden, vor allem wenn sie in eine der folgenden Kategorien zugeordnet werden können: Homozygotie (2 identische Hämophilie-Allele), Compound-Heterozygotie (2 verschiedene Hämophilie-Allele), Hemizygotie (ein Hämophilie-Allel und kein normales Allel) (4, 8).

Hintergrund Blutgerinnung

Das Blut und der Blutkreislauf erfüllen vielfältige und lebenswichtige Aufgaben. Es werden Organe und Gewebe auf der einen Seite mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und auf der anderen Seite werden „Abfallprodukte“ wie z. B. Kohlendioxid über das Blut entsorgt. Um dieses geschlossene und unter hohem Druck stehende System nach einer Blutgefäßverletzung aufrechterhalten zu können, bedarf es Mechanismen, welche die Integrität des Blutkreislaufs sicherstellen. Der Mechanismus der Blutgerinnung folgt einer Kaskade von Ereignissen, die zu einer Hämostase führen, also dem Stillstand einer Blutung. Die klassische Kaskade der Blutgerinnung (siehe Abbildung 3-2) besteht aus einem intrinsischen und extrinsischen Weg und wird auch als „Kaskadenmodell“ bezeichnet (detaillierte Beschreibung siehe Modul 2).

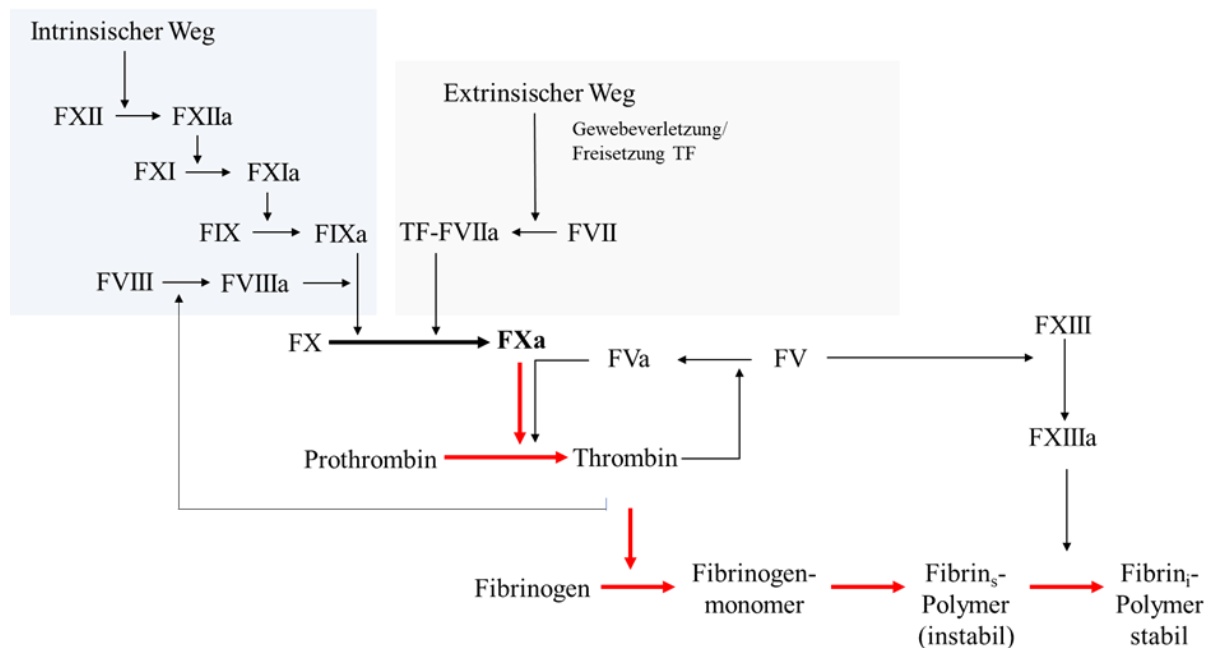


Abbildung 3-2: Kaskadenmodell der Blutgerinnung

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 (9)

Beide Wege haben jeweils einen unterschiedlichen Ursprung, laufen aber mit der Aktivierung von Blutgerinnungsfaktor X (Faktor X, FX) 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 (10–15).

Obwohl das klassische Kaskadenmodell 2 getrennte Wege der Blutgerinnung vorschlägt, weiß man heute, dass im intrinsischen Weg FIX und FVIII von zentraler Bedeutung für die Ausbildung des Fibrinnetzes und somit essenziell für die Blutstillung sind. Der schnellere extrinsische Aktivierungsweg spielt ebenfalls eine wichtige Rolle und wird nach der 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 und die Blutung gestoppt werden kann. Ein Mangel an FVIII oder FIX führt zu stärkeren sowie häufigeren Blutungen, welche teilweise spontan auftreten, da die Thrombinbildung und die damit einhergehende Fibrinumwandlung verzögert wird und kein stabiles Fibrinnetz ausgebildet werden kann (4).

Diagnose

Generell ergeben sich 3 Hauptszenarien, welche zu einer Hämophilie-Diagnose führen können: eine positive Familienanamnese der Krankheit, eine Vorgeschichte mit abnormalen Blutungen bei der Person selbst oder nahen Familienmitgliedern oder der unerwartete Befund von abnormen Gerinnungstests, z. B. im Rahmen von Operationen (1).

Besteht der Verdacht einer Gerinnungsstörung, wird anhand von Labortests die Blutgerinnung untersucht. Über die Thromboplastinzeit (Quicktest oder Prothrombinzeit) wird der extrinsische Weg charakterisiert. Die Angabe erfolgt vorzugsweise über das sog. internationale normierte Verhältnis (*International Normalized Ratio*, INR) (16). Zusätzlich wird der intrinsische Weg der Gerinnungskaskade durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (*activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT) überprüft und dadurch die Gesamtheit des plasmatischen Gerinnungssystems erfasst (17). Bei einem normalen INR und einer verlängerten aPTT liegt eine Hämophilie vor (18). Die Bestätigung der Diagnose bzw. die Diagnose von Hämophilie A oder Hämophilie B erfolgt im Anschluss durch gezielte Bestimmung der FVIII- und FIX-Aktivität (1, 3, 19). Der am häufigsten verwendete Test ist der Einstufen-Gerinnungstest (*One Stage Clotting Assay*, OSA). Dieser Test basiert auf dem aPTT-Test und die Bestimmung der Aktivität von FVIII oder FIX erfolgt über einen Vergleich der aPTT des zu testenden Plasmas (z. B. defizient für FVIII) mit seriellen Verdünnungen von Standardreferenzplasma (d. h. mit bekannten Konzentrationen von FVIII oder FIX).

Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung der Krankheit sollte allen Betroffenen sowie ihren weiblichen Verwandten genetische Tests angeboten werden (3). Normale FIX- und FVIII-Plasmaspiegel geben nur bedingt eine Auskunft über den Trägerstatus von Frauen, da diese nur in etwa 30 % der Fälle reduziert sind (1). Die einzige Möglichkeit den Trägerstatus zweifelsfrei feststellen zu können, ist eine molekulare Diagnostik. Hierdurch wird der spezifische Defekt auf genomischer Ebene nachgewiesen, um die Diagnose in schwierigen Fällen stellen zu können (3). In Deutschland liegt das mediane Alter bei Diagnose abhängig vom Schweregrad der Hämophilie A zwischen 3 und 16 Monaten (20).

Symptome

Hämophilie A zeichnet sich durch eine erhöhte Blutungsneigung aus. Es kommt zu abnormalen oder verlängerten Blutungen (3). Diese treten entweder spontan – ohne erkennbare Ursache – oder traumatisch – nach einer Verletzung oder einem Eingriff – auf. Am häufigsten von Blutungen betroffen sind Gelenke (70-80 %) und Muskeln (20 %), wobei Blutungen in Gelenken, Muskeln und Schleimhäuten grundsätzlich als schwerwiegend einzuordnen sind (2, 3). Auch lebensbedrohliche Blutungen können auftreten, dazu gehören intrakranielle Blutungen, gastrointestinale Blutungen oder Blutungen, welche die Atemwege beeinträchtigen können (3). Diese Blutungsereignisse erfordern eine dringende Behandlung und einen Krankenhausaufenthalt. Vor allem intrakranielle Blutungen können bei Hämophilie-Patienten spontan, ohne vorangegangene Verletzung, auftreten und mit bleibenden motorischen Beeinträchtigungen, kognitiven Dysfunktionen und einer verminderten Lebensqualität einhergehen (1, 21–23). Die Mortalitätsrate infolge einer intrakraniellen Blutung liegt hierbei bei ca. 20 % (22, 24).

Wiederholte Einblutungen in die Gelenke führen bei Hämophilie-Patienten langfristig zu Entzündungsprozessen und irreversibler Degradation der Gelenke (hämophile Arthropathie), welche wiederum zu chronischen Schmerzen und Behinderungen des natürlichen Bewegungsablaufes führen (25–28). Dies schränkt die körperliche Aktivität der Betroffenen ein und mindert deren Lebensqualität (29). Die Vorbeugung bzw. Verhinderung von Gelenkblutungen ist für den Erhalt der Gelenkgesundheit von größter Bedeutung, da keine gezielten Therapien gegen die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse existieren (28). Etwa die Hälfte aller Hämophilie-Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens chronische Schmerzen (30). Gelenkschäden können trotz guter Prophylaxe nicht verhindert werden und akkumulieren sich im Laufe des Lebens (30–33). Sind die Schädigungen einmal entstanden, zählen zu den möglichen Behandlungsmaßnahmen lediglich die Schmerztherapie unter Verwendung von Paracetamol, Cyclooxygenase (COX)-2-Inhibitoren, starken Opioiden und nicht steroidalen Antirheumatika (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug*, NSAID), die intraartikuläre Injektion radioaktiver Partikel (Adiosynovektomie), ein chirurgisches Debridement, die Arthrodesse (Gelenkversteifung) sowie die Arthroplastik (Rekonstruktion) (34–37).

Eine rasche Behandlung aller Blutungsepisoden ist daher von entscheidender Bedeutung, um sowohl die unmittelbaren Symptome wie Schmerzen und Schwellungen zu behandeln, als auch die Langzeitfolgen zu begrenzen. Aus den genannten Gründen ist das wichtigste therapeutische Ziel der Hämophilie-Behandlung die Verhinderung bzw. Reduktion von Blutungen (3, 38).

Faktorersatztherapie und Bildung von FVIII-Inhibitoren

Nach aktuellem Therapiestandard werden Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren mit FVIII-Ersatzprodukten behandelt, die intravenös verabreicht werden und die zirkulierende FVIII-Aktivität vorübergehend anheben. Bei dieser sog. Faktorersatztherapie erfolgt eine regelmäßige, lebenslange Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors mit dem Ziel, Blutungen im Vorfeld zu verhindern bzw. zu reduzieren und dadurch Folgekomplikationen zu vermeiden (3, 39–41). Diese Therapien greifen in den intrinsischen Weg ein und substituieren FVIII intravenös. Bei der Substitutionstherapie wird zwischen der Behandlung bei Bedarf (Bedarfsbehandlung oder *On-Demand*-Behandlung) und der Prophylaxe-Behandlung unterschieden (2, 39).

Für die Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten stehen humane Plasma-Faktor-VIII-Präparate (nachfolgend bezeichnet als plasmatischer Faktor VIII [*plasma derived* FVIII, pdFVIII]) sowie rekombinante Produkte (rekombinanter Faktor VIII, rFVIII), die aus gentechnisch veränderten Zellen und mittels rekombinanter Technologie hergestellt werden, zur Verfügung (3). Die verschiedenen Gerinnungsfaktorkonzentrate weisen unterschiedliche Halbwertszeiten auf. Bei den rFVIII-Präparaten unterscheidet man 2 Produktklassen: Produkte mit Standard-Halbwertszeit (*Standard Half Life*, SHL) sowie Produkte mit verlängerter Halbwertszeit (*Extended Half Life*, EHL).

Bei ca. 30-50 % der Patienten mit Hämophilie A bilden sich Alloantikörper (sog. Inhibitoren) gegen die substituierten Gerinnungsfaktorersatzprodukte (3, 42–45). Bei 79 % der

therapienaiven Patienten mit Hämophilie A treten die Inhibitoren typischerweise innerhalb der ersten 20 Expositionstage auf (3). Die Bildung von Inhibitoren tritt bei Patienten mit Hämophilie A öfter auf als bei Patienten mit Hämophilie B (46). Die Inhibitoren treten auf, weil das Immunsystem Gerinnungsfaktorkonzentrate als körperfremd wahrnimmt (47). Die Inhibitoren binden den substituierten FVIII und beeinträchtigen oder neutralisieren seine Funktion, wodurch deren Wirkung auf die Gerinnungskaskade beeinträchtigt ist und diese nicht mehr regulär ablaufen kann (3, 47). Infolge 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. Die Ausbildung solcher Antikörper stellt somit eine bedeutende Komplikation in der Hämophilie-Therapie dar und erfordert alternative Therapiestrategien. Bei einem klinischen Nichtansprechen auf eine Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten ist der Verdacht auf das Vorliegen von Inhibitoren somit immer begründet (3).

Das Risiko einer Inhibitorbildung ist von der Schwere der Hämophilie abhängig und wird von der familiären Prädisposition sowie weiteren Faktoren beeinflusst. Inhibitoren treten am häufigsten bei Patienten mit schwerer Hämophilie auf (48). Zudem werden die Mutationsart des FVIII-Gens sowie Polymorphismen in immunregulatorischen Genen mit der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Inhibitoren in Verbindung gebracht. Auch hochdosierte Gerinnungsfaktorkonzentrate scheinen die Entwicklung von Inhibitoren zu begünstigen. Insgesamt ist die Inhibitorbildung gegenüber Gerinnungsfaktorkonzentraten jedoch noch nicht ausreichend erforscht und es bestehen noch viele Unklarheiten (3).

Die frühzeitige Erkennung von Inhibitoren ist für die Sicherstellung einer geeigneten Behandlung von enormer Bedeutung. Die WFH empfiehlt daher, dass Patienten in den folgenden Situationen auf das Vorliegen von Inhibitoren getestet werden (3):

- nach erstmaliger Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten
- nach intensiver Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten (z. B. tägliche Verabreichung für mehr als 5 Tage)
- wiederkehrende Blutungen oder Einblutungen in Zielgelenke trotz adäquater Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten
- kein Ansprechen auf adäquate Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten
- unter den Erwartungen liegender Anstieg des Faktorspiegels oder der Halbwertszeit nach Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten
- bei suboptimalem klinischem oder laborchemischem Ansprechen auf eine Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten
- vor einem operativen Eingriff

- suboptimales post-operatives Ansprechen auf Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten

Zur Messung von Inhibitoren werden Bethesda-Assays oder Nijmegen-modifizierte Bethesda-Assays (NBA) eingesetzt. Ein positiver Inhibitor-Befund in der Hämophilie A ist definiert als ein Bethesda-Titer von $> 0,6$ Bethesda-Einheiten (BE). Je nach Antikörperaktivität wird zwischen *low-responding* ($< 5,0$ BE) und *high-responding* ($> 5,0$ BE) Inhibitoren unterschieden. *Low-responding* Inhibitoren neigen dazu, nur vorübergehend aufzutreten. *High-responding* Inhibitoren hingegen neigen zur Persistenz, ihr Titer kann abnehmen oder nicht mehr nachweisbar sein, wenn über eine längere Zeit keine Gerinnungsfaktorkonzentrate gegeben werden. Die Antikörpertiter steigen jedoch innerhalb von 3-5 Tagen nach erneutem Kontakt mit Gerinnungsfaktorkonzentraten wieder an (3). In diesem Zusammenhang spricht man von einer sekundären Immunantwort des Körpers (3, 47). Die *high-responding* Inhibitor-Inzidenz liegt bei ca. 70 % für die schwere Hämophilie A (49). Bei *high-responding* Inhibitoren (> 5 BE) kommen Faktorpräparate zur Therapie nicht mehr in Frage.

Behandlung von Patienten mit FVIII-Inhibitoren

Die Hämophilie ist eine chronische Erkrankung, welche eine lebenslange Behandlung erfordert. Ziel der Behandlung ist die Prävention und Behandlung von Blutungen einschließlich ihrer Komplikationen, die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Gelenkfunktion sowie die Ermöglichung einer weitgehend normalen Teilhabe am sozialen Leben für Menschen mit Hämophilie (38). Der Behandlungsbedarf bei Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren ist besonders herausfordernd, da Standardtherapien mit Faktorpräparaten nur eingeschränkt eingesetzt werden können und für viele Patienten nicht mehr infrage kommen. Daraus ergibt sich ein besonders hoher therapeutischer Bedarf. Im aktuellen Versorgungalltag werden Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren wie folgt behandelt:

In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren zunächst eine Immuntoleranzinduktion (ITI) mit FVIII-Präparaten. Die ITI hat zum Ziel, durch wiederholte Infusion des fehlenden Gerinnungsfaktors, die Inhibitoren dauerhaft zu eliminieren und damit die Wirksamkeit der Substitutionstherapie wieder herzustellen. ITI waren in Studien bei 70-80 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A erfolgreich (3, 38). Gegenwärtig werden hochdosierte und hochfrequentierte ITI-Regime bevorzugt (3). Weil daher mehrmals tägliche Infusionen nötig sind, müssen bei Patienten oft dauerhafte Zugänge zur Zentralvene gelegt werden (50). Diese bergen das Risiko von Infektionen und können die Bildung von Thrombosen begünstigen. ITI bedeutet daher eine hohe Belastung für die Patienten und ist mit hohen Kosten verbunden. Außerdem kann eine ITI lange dauern. Sofern sich 2-3 Jahre nach der Initiierung der ITI kein Ansprechen zeigt, wird von einem Therapieversagen ausgegangen (3).

Nach Versagen der ITI und/oder bei Vorliegen eines *high-responding* Inhibitors können *Bypassing*-Präparate eingesetzt werden (3, 38, 47). *Bypassing*-Präparate kompensieren den Gerinnungsdefekt unter Umgehung des fehlenden Faktors. In Deutschland sind als *Bypassing*-Präparate das rekombinant hergestellte Blutgerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa)-Präparat NovoSeven® (Eptacog alfa [aktiviert]) oder das aktivierte Prothrombinkomplex-

Konzentrat (*activated Prothrombin Complex Concentrate*, aPCC) (nachfolgend bezeichnet als Faktor-VIII-Inhibitor-*Bypassing*-Aktivität [*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*, FEIBA]) erhältlich (51, 52). Grundsätzlich könnten *Bypassing*-Präparate zwar auch für die prophylaktische Therapie eingesetzt werden. Die kurzen Halbwertszeiten der zur Verfügung stehenden Präparate machen eine Routineprophylaxe mit *Bypassing*-Präparaten für viele Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren jedoch nicht umsetzbar. rFVIIa ist in Deutschland zudem nicht für die dauerhafte Prophylaxe zugelassen (51). In der klinischen Praxis sind *Bypassing*-Präparate primär für die Bedarfsbehandlung akuter Blutungsereignisse (*On-Demand*-Therapie) vorgesehen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ihre Wirksamkeit nicht bei allen Patienten gleichermaßen gewährleistet ist und somit eine regelmäßige Dauerprophylaxe patientenindividuell nicht immer möglich ist (53, 54).

Für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A ist seit 2018 der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab (Produktname: Hemlibra®) zugelassen (55). Er kann sowohl bei Patienten ohne FVIII-Inhibitoren mit schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %) und bei mittelschwerer Erkrankung (FVIII 1-5 %) mit schwerem Blutungsphänotyp, als auch bei Patienten mit FVIII-Inhibitoren angewendet werden (60). Emicizumab wird für die Behandlung von Hämophilie A mit Inhibitoren für die Routineprophylaxe in aktuellen Leitlinien empfohlen (3, 38). Er ist daher der Behandlungsstandard für Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren. Jedoch können auch unter Emicizumab akute Durchbruchblutungen auftreten. Dabei muss beachtet werden, dass es bei Patienten, die Emicizumab erhalten und gleichzeitig wiederholt mit aPCC behandelt werden, zu thromboembolischen Ereignissen und thrombotischer Mikroangiopathie kommen kann (38).

Als weitere Routineprophylaxe steht in Deutschland seit 2025 zudem Concizumab sowohl für Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren als auch für Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zur Verfügung, findet aber in aktuellen Therapieempfehlungen und Leitlinien noch keine Berücksichtigung (56).

Charakterisierung der Zielpopulation

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) mit Faktor-VIII-Inhibitoren (57, 58).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Das Vorhandensein von Inhibitoren bedeutet eine höhere Krankheitslast und eine reduzierte Lebensqualität für die betroffenen Patienten. Patienten mit Inhibitoren weisen gegenüber Patienten ohne Inhibitoren ein höheres Risiko für schwere Blutungen auf und die Arthropathie setzt früher ein. Gelenkblutungen führen zu Bewegungseinschränkungen und die Patienten haben häufig auftretende, starke Schmerzen (59). Die Inhibitorbildung geht auch mit einer höheren Hospitalisierungs- und Sterberate einher (3, 60). Die Hämophilie stellt für die Betroffenen eine erhebliche psychische Belastung dar; Menschen mit Hämophilie haben ein erhöhtes Risiko für Depressionen und Angstzustände, was sich auf ihre soziale Funktionsfähigkeit, ihre Beschäftigung und ihre Arbeitsproduktivität auswirkt (61, 62). Außerdem ist die Behandlung von Patienten mit Inhibitoren erschwert. Durch die Bildung von Inhibitoren gegen FVIII verliert die Faktorersatztherapie ihre Wirksamkeit. So stellt die Kontrolle von akuten Blutungen sowie die Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren eine große Herausforderung dar (3, 47, 60). Obwohl *Bypassing*-Präparate für die prophylaktische Therapie zur Verfügung stehen, werden sie im klinischen Alltag primär für die Bedarfsbehandlung von akuten Blutungsereignissen eingesetzt. Der Grund liegt in der limitierten Wirksamkeit, der kurzen Halbwertszeit und der aufwendigen Verabreichung der Präparate. Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren sind daher grundsätzlich begrenzt und bergen viele Limitationen bzw. Risiken für die Patienten. Zudem sind die bisher verfügbaren Therapien mit erheblichem Zeitaufwand verbunden, insbesondere durch die komplexe Handhabung und die damit verbundene eingeschränkte Alltagstauglichkeit. Gerade für Jugendliche, ältere Patienten und Personen mit schwieriger Venensituation kann dies die Therapieadhärenz und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen.

Die gegenwärtig einzige Methode, um Inhibitoren dauerhaft zu eliminieren bzw. eine Toleranz gegenüber Inhibitoren aufzubauen, ist die ITI. Verläuft die ITI erfolgreich, kann die Blutungsprophylaxe wieder mit Faktorersatztherapien erfolgen. In Deutschland wird die ITI bei Patienten mit *high-responding* Inhibitoren empfohlen (38). Es handelt sich dabei um eine sehr langfristige, aufwendige und kostenintensive Therapie, die 2-3 Jahre dauern kann (3, 38). Insbesondere geht die ITI mit häufigen Infusionen und einem komplexen Behandlungsschema einher (60). Nach erfolgloser ITI stehen nur noch sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. So kann ggf. die Dosis desselben Faktorpräparats erhöht oder ein anderes Faktorpräparat gewählt werden. Die Leitlinien empfehlen jedoch bei persistenten Inhibitoren sowie Patienten, die nie eine ITI erhalten haben, eine Routineprophylaxe mit Emicizumab (3).

Emicizumab basiert nicht auf einer Faktorsubstitution und stellt daher eine Nicht-Faktor-Alternative zu FVIII-Ersatzprodukten für Patienten mit Hämophilie A dar. Aufgrund seiner subkutanen Anwendung wurde Emicizumab in den Studien *Haven 3* und *Haven 4* von Patienten mit Hämophilie A sowohl ohne Inhibitoren als auch mit Inhibitoren gegenüber ihrer vorherigen Therapie bevorzugt (63). Allerdings ist die Vorbereitung der Anwendung komplex. Es werden

eine Einmal-Spritze, eine Transfernadel mit Filter oder ein Durchstechflaschenadapter mit Filter und eine Injektionsnadel benötigt, um Emicizumab zu verabreichen. Bei einem 4-wöchigen Dosierungsintervall fällt außerdem ein hohes Injektionsvolumen an. Nadelphobien und Injektionsmüdigkeit sowie der erhöhte Zeitaufwand zur Vorbereitung der Injektion können daher die Anwendung von Emicizumab beeinträchtigen. Normale Gewichtsschwankungen im Verlauf des Lebens stellen des Weiteren eine Herausforderung dar, da die Dosierung körperlsgewichtsabhängig erfolgen muss. Diese Hürden können sich negativ auf die Therapieadhärenz auswirken, was insbesondere bei Jugendlichen ein Problem darstellen kann (64). So zeigen Jugendliche in der Übergangsphase ins Erwachsenenalter häufig eine geringere Therapietreue (65–67).

Als weitere Therapieoption zur Routineprophylaxe steht seit 2025 Concizumab sowohl für Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren als auch für Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren zur Verfügung (56). Durch die subkutane Injektion mittels eines vorgefüllten Pens entfällt zwar die Zubereitung der Injektionslösung vor der Applikation, jedoch muss vor jeder Gabe eine neue Injektionsnadel auf den Pen geschraubt und die individuelle Dosierung am Pen eingestellt werden. Die Dosierung erfolgt körperlsgewichtsabhängig und muss daher bei Gewichtsveränderungen immer neu berechnet werden. Dies kann zu Dosierungsfehlern führen und bedeutet einen erheblichen Mehraufwand für Patienten und Ärzt:innen. Concizumab muss täglich verabreicht werden, was eine hohe Therapieadhärenz erfordert. Zudem findet Concizumab noch keine Berücksichtigung in aktuellen Therapieempfehlungen und Leitlinien.

Das Therapiespektrum ist bei Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren stark eingeschränkt, zumal die gegenwärtigen Optionen für viele Patienten nicht infrage kommen. Die Therapiemöglichkeiten besonders in Bezug auf eine Prophylaxebehandlung sind im vielfältigen Versorgungsalltag von Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren sehr limitiert. Eine wichtige Entwicklung in der Therapie der Hämophilie ist die Abkehr von der intravenösen Darreichung zu subkutan verabreichten Präparaten, die nicht auf die Faktorsubstitution abzielen und eine einfachere Anwendung ermöglichen. Somit besteht aufgrund der komplexen und aufwendigen Behandlungsschemata der gegenwärtigen Behandlungsoptionen auch weiterhin ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf für sichere und wirksame Therapien mit nicht intravenöser Darreichung, die einfach in der Handhabung sind, und in der Prophylaxe Einsatz finden können.

Die Einführung von Marstacimab im Jahr 2025 markierte einen wichtigen Fortschritt in der Therapie der Hämophilie A ohne Inhibitoren. Mit der Indikationserweiterung steht nun auch den Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren eine innovative und gut handhabbare Therapiealternative zur Verfügung.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Immunglobulin G1-Lambda [*Immunoglobulin Gamma-1 With Lambda Light Chains*, IgG1-Lambda]), der körperlsgewichtsunabhängig subkutan 1× wöchentlich verabreicht wird. Da Marstacimab gegen den *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) gerichtet ist, stärkt es die Blutgerinnung und ermöglicht die Thrombinbildung, unabhängig von FVIII und FIX und damit auch unabhängig vom Vorhandensein von Inhibitoren (zum genauen Wirkmechanismus von Marstacimab siehe Modul 2 dieses Dokuments). TFPI ist ein wichtiger Angriffspunkt in der Gerinnungskaskade, da

durch TFPI der extrinsische Weg der Blutgerinnung, der auch bei Patienten mit Hämophilie initiiert wird, blockiert wird. Durch die Hemmung von TFPI durch Marstacimab werden die gerinnungsfördernden FXa- und FVIIa-Gewebefaktor (*Tissue Factor*, TF)-Aktivitäten erhöht und damit die Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie verbessert.

Marstacimab kann sowohl bei Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren als auch bei Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren eingesetzt werden. Dies vereinfacht die Therapiewahl für Ärzt:innen, da sie nicht zwischen beiden Patientenkollektiven unterscheiden müssen. Auch kann Marstacimab unabhängig vom Inhibitor-Titer eingesetzt werden.

Die 1× wöchentliche Gabe von Marstacimab über einen vorgefüllten Autoinjektor-Pen in fixer, körperrgewicht- und titerunabhängiger Dosierung geht mit einer Standardisierung und Vereinfachung der Anwendung einher, welche gleichzeitig einen kontinuierlichen Schutz vor Blutungen gewährleistet. Dies bedeutet eine enorme Entlastung für Patienten und Ärzt:innen. Die standardisierte Dosierung erlaubt zudem eine bessere Budgetplanbarkeit ohne Verwurf. Die fixe Dosierung fördert die Therapiesicherheit durch Reduzierung der Komplexität der Therapie und Minimierung potenzieller Anwendungsfehler – unabhängig vom Körpergewicht oder Alter der Patienten. Die einfache subkutane Applikation mit einem Autoinjektor-Pen mit eingebauter Nadel ermöglicht eine selbstständige Behandlung durch die Patienten oder ihre Angehörigen – ohne medizinisches Fachpersonal und ohne Erlernen von besonderen Qualifikationen – und ist daher im besonderen Maße alltagstauglich. Dies ist insbesondere für Jugendliche, Berufstätige oder Patienten mit eingeschränkter Mobilität ein entscheidender Vorteil. Eine Studie zur Benutzerfreundlichkeit eines Autoinjektor-Pens zeigte, dass die Handhabung eines Pens nicht nur einfach erlernbar war, sondern dass Patienten den Pen anderen Injektionssystemen vorzogen (68). Auch dadurch führt Marstacimab zu einer Entlastung der Versorgungssysteme. Die Möglichkeit zur Selbstinjektion reduziert den Bedarf an pflegerischer Unterstützung, Schulungsaufwand und logistischem Aufwand in der Versorgung – ein relevanter Aspekt angesichts begrenzter Ressourcen im Gesundheitswesen. Zudem entfallen Komplikationen und Risiken, die bei venösen Infusionen und intravenösen Dauerkathetern bestehen (z. B. Blutungen, Infektionen, Thrombosen, Katheterbrüche, Materialfehler oder Geräteversagen) und die zu häufigen Krankenhausaufenthalten führen können (3). Marstacimab führt zu mehr Flexibilität im Alltag der Patienten. Die Lagerung bei Raumtemperatur für bis zu 7 Tage erleichtert die Mitnahme zur Schule oder Arbeit und auf Reisen und kann die Therapietreue erhöhen. Diese Eigenschaften tragen nicht nur zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei, sondern auch zur Entlastung der betreuenden Fachkräfte und Angehörigen. Die Benutzerfreundlichkeit kann zu einer verbesserten Therapieadhärenz bei Patienten mit Hämophilie beitragen und sich somit positiv auf die Häufigkeit von Blutungsereignissen auswirken und Spätkomplikationen effizient vorbeugen sowie langfristig die Lebensqualität der Patienten verbessern (69–72).

Zusammenfassung

Die Hämophilie ist eine chronische Erkrankung mit lebenslangem Behandlungsbedarf. Patienten mit Hämophilie mit Inhibitoren sind insbesondere einem hohen Risiko von spontanen Blutungen ausgesetzt, die nicht einfach zu kontrollieren sind und lebensbedrohlich sein können.

Die Inhibitorbildung geht dabei auch mit einer höheren Hospitalisierungs- und Sterberate einher. Das Vorhandensein von Inhibitoren stellt eine bedeutende Komplikation in der Hämophilie-Therapie dar. Besonders für Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren ist das Therapiespektrum mit Blick auf die Routineprophylaxe stark eingeschränkt. Das derzeitige Krankheitsmanagement von Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren erfordert eine aufwendige Behandlung mit dem bispezifischen monoklonalen Antikörper Emicizumab. Eine gute Therapieadhärenz ist dabei entscheidend, um das Blutungsrisiko zu minimieren. In der Gesamtschau besteht ein signifikant ungedeckter Bedarf an Therapien, die keine aufwendige Behandlung erfordern, die Therapiesicherheit steigern und dank konstanter Reduktion der Blutungsrate zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen.

Marstacimab deckt diesen therapeutischen Bedarf für Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren in vielerlei Hinsicht ab:

- Mit Marstacimab steht allen Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren eine sichere und wirksame Routineprophylaxe zur Verfügung, die zudem einfach in der Anwendung ist.
- Die 1× wöchentliche Gabe mittels vorgefülltem Autoinjektor-Pen in fixer, körperrgewicht- und titerunabhängiger Dosierung fördert die Therapiesicherheit durch Reduzierung der Komplexität der Behandlung. Dies bedeutet nicht nur eine Vereinfachung für den Patienten und die Angehörigen, sondern entlastet auch das gesamte Versorgungssystem, da es die Behandlung planungssicher macht.
- Die einfache subkutane Applikation mit einem Autoinjektor-Pen mit eingebauter Nadel ermöglicht eine Selbstbehandlung, die einfach in den Alltag integrierbar ist – ohne intravenöse Zugänge, ohne medizinisches Fachpersonal und ohne Erlernen von besonderen Qualifikationen.
- Die lange Lagerungszeit erleichtert die Mitnahme zur Schule oder Arbeit und auf Reisen. Zusammen mit der einfachen Anwendung kann dadurch die Therapieadhärenz gesteigert werden.
- Die Möglichkeit zur Selbstinjektion reduziert den Bedarf an pflegerischer Unterstützung, Schulungsaufwand und logistischem Aufwand in der Versorgung – ein relevanter Aspekt angesichts begrenzter Ressourcen im Gesundheitswesen.
- Marstacimab steht damit exemplarisch für eine moderne, patientenzentrierte Versorgung, die medizinische Wirksamkeit mit praktischer Alltagstauglichkeit verbindet.

Die Indikationserweiterung von Marstacimab für die Hämophilie A mit Inhibitoren stellt einen wichtigen Fortschritt in der Therapie dar und adressiert sogleich den ungedeckten Bedarf an Therapiemöglichkeiten für die Prophylaxe, die einfach in der Anwendung sind und gleichzeitig eine sehr hohe Blutungskontrolle ermöglichen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Marstacimab im vorliegenden Modul 3A bezieht sich auf 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 (57, 58).

Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung betrifft die Hämophilie vorwiegend Jungen und Männer. Daten hinsichtlich des Anteils an Mädchen und Frauen liegen aufgrund der Seltenheit nur begrenzt vor. Laut WFH sind lediglich 4 % aller Patienten mit Hämophilie A weiblich (6). Der Anteil an Mädchen und Frauen ist daher vernachlässigbar und die Herleitung der Patientenzahlen erfolgte auf Basis der männlichen Gesamtpopulation.

Inzidenz

Bei einer angeborenen, nicht übertragbaren Krankheit wie der Hämophilie gibt es keine „Inzidenz“, da nach der Geburt keine neuen Fälle in der Bevölkerung auftreten (73). Die in der Literatur berichteten Angaben beziehen sich daher üblicherweise auf die Geburtsprävalenz und im Fall der Hämophilie A auf die männlichen Lebendgeburten, welche somit das relevante Maß für die im Zeitraum neu festgestellten Fälle darstellt.

Die Geburtsprävalenz liegt laut Iorio et al. (2019) zwischen 20,1-26,3 Fällen pro 100.000 männlichen Lebendgeburten bezogen auf die Jahre 1991-2015 (73). In Deutschland liegt das mediane Alter bei Diagnose abhängig vom Schweregrad der Hämophilie A zwischen 3 und 16 Monaten (20).

Prävalenz

In Deutschland besteht bei Hämophilie A oder B, beim von Willebrand-Syndrom oder bei einem Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI oder XIII gemäß Transfusionsgesetz eine Meldepflicht an das Deutsche Hämophilieregister (DHR) (74, 75). Das DHR ist ein Kooperationsprojekt der beiden Patientenverbände Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) und Interessengemeinschaft Hämophile (IGH), der medizinischen Fachgesellschaft Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) (76). Erkrankte können bei Einwilligung entweder per Einzelerfassung gemeldet werden oder werden bei Nichteinwilligung pro Einrichtung gesammelt übermittelt.

Im Jahresbericht 2023/24 des DHR wurden für das Jahr 2023 insgesamt 5.647 Patienten (siehe Tabelle 3-1) mit Hämophilie A erfasst (77). Davon zeigten 215 Patienten eine Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren (Anteil 3,81 %). Für das Jahr 2024 werden im Jahresbericht 2023/24 des DHR ebenfalls Fallzahlen ausgewiesen. Da es sich dabei jedoch um vorläufige Angaben handelt, werden diese nicht dargestellt (77). Die Fallzahlen für die Jahre 2017-2022 wurden dem Modul 3A von Concizumab entnommen. Diese wurden vom DHR auf Anfrage des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Verfügung gestellt (78).

Tabelle 3-1: Anzahl der an das Deutsche Hämophileregister gemeldeten Hämophilie A-Fälle für die Jahre 2017-2023

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Hämophilie A-Patienten gesamt [n]	4.134	4.240	4.993	4.896	5.138	5.409	5.647
davon Patienten mit FVIII-Inhibitoren gesamt [n]	151	162	146	178	158	132	215
davon Erwachsene (≥ 18 Jahre) [n]	81	93	70	112	90	62	114
davon Kinder/Jugendliche (< 18 Jahre) [n]	70	69	76	66	68	70	101
Anteil Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Inhibitoren [%]	3,65	3,82	2,92	3,64	3,08	2,44	3,81
FVIII: Faktor VIII; n: Anzahl Quellen: (77, 78)							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Marstacimab (Hympavzi®)	86-148	76-130
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Marstacimab umfasst ausschließlich Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren (57, 58). Für die Berechnung der Zielpopulation wurde ausschließlich die männliche Bevölkerung in Deutschland und in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) herangezogen. Die Anzahl der männlichen Patienten in der GKV in der Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Marstacimab infrage kommen, beträgt 76-130 Patienten (siehe Tabelle 3-3).

Für die Berechnung von prozentualen Anteilen wurde kaufmännisch auf zwei Dezimalstellen hinter dem Komma gerundet. Ergab die Berechnung konkreter Patientenzahlen auf Basis dieser Anteile einen nicht ganzzahligen Wert, wurde dieser auf die nächste ganze Zahl aufgerundet.

Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Tabelle 3-3: Herleitungsschritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation für Marstacimab

Schritt	Population	Anteil [%]	Anzahl Patienten [n]		Quellen
			Minimum ^a (Referenzjahr)	Maximum (Referenzjahr)	
1	Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren		132 (2022)	215 (2023)	(77, 78)
2	Erwachsene mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren		62 (2022)	114 (2023)	(77, 78)
3	Kinder/Jugendliche mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren		70 (2022)	101 (2023)	(77, 78)
4	Jugendliche (12-17 Jahre) mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren	33,09-33,26 %	24 (2022)	34 (2023)	Eigene Berechnung anhand (79)
5	Patienten ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren		86 (2022)	148 (2023)	Summe aus Schritt 2 und 4
6	Patienten ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren in der GKV	87,36 %	76	130	Eigene Berechnung anhand (80, 81)
a: Das absolute Minimum kann bei den einzelnen Altersgruppen über alle betrachteten Kalenderjahre 2017-2023 hinweg vom Minimum in der Gesamtpopulation aus Schritt 1 abweichen. FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (82)					

Schritt 1: Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation abzuleiten, wurde von der Gesamtzahl der Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren in Deutschland ausgegangen (siehe Tabelle 3-1). Dabei handelt es sich um die Fallzahlen je Altersgruppe, die dem DHR für die Jahre 2017-2023 gemeldet wurden. Für die weitere Berechnung wurde immer der niedrigste Wert als Minimum und der höchste Wert als Maximum in der Gesamtpopulation aus Schritt 1 herangezogen (siehe Tabelle 3-3). Im DHR wurde das Minimum von **132 Patienten** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2022 und das Maximum von **215 Patienten** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2023 erfasst (77, 78).

Da gemäß Transfusionsgesetz eine Meldepflicht an das DHR besteht (74, 75), ist dieses Register die zuverlässigste Quelle zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Hämophilie in Deutschland. Die Angaben des DHR sind lediglich mit geringen Unsicherheiten behaftet, da Nachmeldungen für die Jahre 2017-2023 bereits berücksichtigt wurden.

Schritt 2: Erwachsene mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Da Marstacimab für Patienten ab 12 Jahren zugelassen ist, muss die Anzahl der erwachsenen Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren bemessen werden. Als Datenbasis dienen die Fallzahlen je Altersgruppe, die dem DHR für die Jahre 2017-2023 gemeldet wurden. Im DHR wurde das Minimum von **62 Erwachsenen** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2022 und das Maximum von **114 Erwachsenen** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2023 verzeichnet (siehe Tabelle 3-1).

Schritt 3: Kinder/Jugendliche mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Da Marstacimab für Patienten ab 12 Jahren zugelassen ist, muss die Anzahl der Kinder/Jugendlichen mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren bemessen werden. Als Datenbasis dienen die Fallzahlen je Altersgruppe, die dem DHR für die Jahre 2017-2023 gemeldet wurden. Im DHR wurde das Minimum von **70 Kindern/Jugendlichen** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2022 und das Maximum von **101 Kindern/Jugendlichen** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2023 verzeichnet (siehe Tabelle 3-1).

Schritt 4: Jugendliche (12-17 Jahre) mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Marstacimab ist für Kinder/Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen. Dem DHR sind jedoch lediglich Angaben zu Kindern und Jugendlichen allgemein ohne spezifische Verteilung nach Alter oder Altersgruppen zu entnehmen (77). Aus diesem Grund wurde der Bevölkerungsstand in Deutschland für die Jahre 2017-2023 des Statistischen Bundesamtes als Datenbasis herangezogen, um die Altersverteilung zu bemessen. Basierend auf der männlichen Bevölkerung wurde für jedes Jahr der Anteil der männlichen Kinder/Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren an der Gesamtzahl der männlichen Kinder/Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren bestimmt. Für das Jahr 2022 ergibt dies einen Anteil von 33,09 % und für das Jahr 2023 einen Anteil von 33,26 % Kinder/Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren an der deutschen männlichen Bevölkerung unter 18 Jahren (79). Geht man davon aus, dass die Altersgruppen in der Hämophilie A gleich verteilt sind, ergibt dies basierend auf Schritt 3 das Minimum von **24 männlichen Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2022 und das Maximum von **34 männlichen Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2023 (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Herleitung der altersspezifischen Verteilung der Hämophilie A-Fallzahlen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland in den Jahren 2017-2023

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Männliche Bevölkerung < 18 Jahre in Deutschland [n]	6.968.292	6.992.943	7.030.434	7.063.395	7.125.584	7.142.757	7.180.322
Männliche Bevölkerung 12-17 Jahre in Deutschland [n]	2.371.993	2.331.749	2.321.153	2.320.211	2.324.424	2.363.389	2.388.419
Anteil 12-17-Jähriger an < 18-Jährigen in Deutschland [%]	34,04 %	33,34 %	33,02 %	32,85 %	32,62 %	33,09 %	33,26 %
Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Inhibitoren (12-17 Jahre) im DHR [n]	24	24	26	22	23	24	34
DHR: Deutsches Hämophileregister; FVIII: Faktor VIII; n: Anzahl Quellen: (79, 82)							

Die Angaben zu Jugendlichen (12-17 Jahre) mit FVIII-Inhibitoren sind aufgrund der Annahme einer Gleichverteilung des Alters mit Unsicherheiten behaftet.

Schritt 5: Patienten ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren

Die Zielpopulation von Marstacimab entspricht der Summe der Schritte 2 und 4 für die jeweiligen Jahre 2017-2023. In Folge ergibt dies das Minimum von **86 Patienten ≥ 12 Jahre** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2022 und das Maximum von **148 Patienten ≥ 12 Jahre** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Jahr 2023.

Schritt 6: Patienten ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren in der GKV

Im September 2025 (Stand: 05. Januar 2026) waren laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) insgesamt 35.993.125 Männer in der GKV versichert (80). Bezogen auf die männliche Bevölkerung, die zum Stichtag 30. September 2025 41.202.996 Personen betrug, beläuft sich der Anteil der männlichen GKV-Versicherten in Deutschland auf 87,36 % (81). Für die Behandlung mit Marstacimab kommen demnach **76-130 Patienten ≥ 12 Jahre** mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren als **GKV-Versicherte** infrage.

Einordnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Es liegen mehrere Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Hämophilie A vor. Für die Einordnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Vergleich zu früheren Verfahren im Anwendungsgebiet wurde sich auf Verfahren bezogen, bei denen eine ähnliche Zielpopulation dargestellt wurde (Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren).

Hierfür wurden die Verfahren zu Emicizumab (Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348) und zu Concizumab (Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1187) herangezogen (83, 84).

Marstacimab ist zugelassen 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 (57, 58). Die im vorliegenden Modul ermittelte Anzahl von 76-130 Patienten in der GKV liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie in den Verfahren zu Emicizumab (ca. 100 Patienten) und zu Concizumab (ca. 80-125 Patienten), welche ebenfalls Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren umfassen. Im Verfahren zu Emicizumab wurde keine Altersbeschränkung vorgenommen und die Nachmeldungen von Hämophilie A-Fallzahlen wurde nicht berücksichtigt, weshalb die Prävalenzzahlen etwas niedriger ausgefallen sind. Concizumab ist ebenfalls ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen, wodurch die Prävalenzzahlen im Verfahren vergleichbar mit denen von Marstacimab sind (83, 84).

Insgesamt liegt die im vorliegenden Modul berechnete Anzahl von 76-130 GKV-Patienten damit in einer plausiblen Größenordnung.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine angeborene Blutgerinnungsstörung, welche auf das defekte FVIII-Gen zurückzuführen ist. Durch die X-chromosomale Vererbung sind vor allem Männer betroffen. Frauen können jedoch als Trägerinnen des defekten Gens infrage kommen und dieses an ihre Söhne weitervererben. Eine weitere Zunahme der Häufigkeit kann zudem durch neue Mutationen im FVIII-Gen verursacht werden. Diese Mutationen können spontan auftreten und zu neuen Fällen der Krankheit führen, auch wenn es keine familiäre Vorgeschichte gibt. Insgesamt ist mit Ausnahme der allgemeinen Entwicklung der Lebendgeburten mit keiner wesentlichen Änderung der Geburtsprävalenz zu rechnen. Zu beachten gilt des Weiteren, dass gemäß der aktuellen Fachinformation eine Behandlung mit Marstacimab nur für Patienten mit Hämophilie A ab 12 Jahren infrage kommt (58).

Es ist denkbar, dass neben verschiedenen Faktoren, welche das Auftreten von Inhibitoren bei Patienten mit Hämophilie A beeinflussen können, sich auch die Anwendung der ITI auf die Prävalenz von Inhibitoren auswirken kann. Ebenso kann die Verfügbarkeit von neuen Behandlungsoptionen auf die Inhibitoren-Entwicklung nicht abgeschätzt werden. Dies erschwert somit eine präzise Prognose der GKV-Patienten.

Anhand der Fallzahlen des DHR lässt sich für Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren im Zeitraum von 2017-2023 kein ersichtlicher Trend ableiten. Es ist daher anzunehmen, dass der Anteil der GKV-Versicherten im vorliegenden Anwendungsgebiet in den nächsten 5 Jahren bis in das Jahr 2031 konstant bleiben wird (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren in den Jahren 2027-2031 in Deutschland

Jahr	Entwicklung der männlichen Bevölkerung 12-17 Jahre ^a	Entwicklung der männlichen Bevölkerung > 18 Jahre ^a	Entwicklung der männlichen Bevölkerung ≥ 12 Jahre ^a	GKV-Patienten, männlich ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren ^b
2027	2.427.400	34.054.300	36.481.700	76-130
2028	2.454.900	34.051.300	36.506.200	76-130
2029	2.488.400	34.038.400	36.526.800	76-130
2030	2.510.900	34.032.700	36.543.600	76-130
2031	2.527.700	34.026.400	36.554.100	76-130

a: Die Angaben basieren auf der Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2 [Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat]).

b: Es wird angenommen, dass die Anzahl der GKV-Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren bis 2031 gleich bleiben wird.

FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quellen: (82, 85)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Marstacimab	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Nicht belegt	76-130

FVIII: Faktor VIII; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Um von der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung auf die bei der GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der männlichen GKV-Versicherten an der männlichen Gesamtbevölkerung ermittelt und dieser auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation angewendet.

Für das Anwendungsgebiet liegt keine relevante Studie vor, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Marstacimab mit der zVT ermöglicht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die

Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Angaben aus dem DHR, der WFH, Leitlinien, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik, Verlauf und Therapie von Hämophilie A herangezogen. Zur Ermittlung der Patienten in der GKV wurden Angaben vom BMG und dem Statistischen Bundesamt (Destatis) herangezogen. Weiterhin wurden Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen sowie Dossiers und Nutzenbewertungen von Emicizumab und Concizumab herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. 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>.
2. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. *Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH*. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014; 12 (11): 1935–9. <https://doi.org/10.1111/jth.12672>.
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. 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).
5. Mannucci Pier M., Tuddenham Edward G.D. *The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy*. 2001; 344 (23): 1773–9.
6. WFH. *World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2024* [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2588.pdf>.
7. National Hemophilia Foundation. *Hemophilia Genetics 101* [online]. 2018. URL: <https://hemaware.org/sites/default/files/2018-01/Infographic-Hemophilia-Genetics.pdf>.

8. Miller CH, Bean CJ. *Genetic causes of haemophilia in women and girls*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2021; 27 (2): e164-e179. <https://doi.org/10.1111/hae.14186>.
9. Volk T, Rosenthal C., von Heymann C. *Anästhesiologie - Kapitel 10.1 Gerinnungsphysiologie*; 2009.
10. Chaudhry R, Killeen RB, Babiker HM. *Physiology, Coagulation Pathways* [online]. 2023.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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>.
16. Deutsches Ärzteblatt. *Auf vergleichbaren Nenner gebracht Die Umrechnung der Thromboplastinzeit in den Reagenzunabhängigen INR-Wert ermöglicht Vergleichbarkeit*. 2000; 97 (24).
17. Barthels M.,Tiede A., Ziemer S. *25 Grundlagen der Gerinnungsdiagnostik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
18. Doherty TM, Kelley A. *Bleeding Disorders*. Treasure Island (FL); 2023.
19. Kizilocak H, Young G. *Diagnosis and treatment of hemophilia*. Clin Adv Hematol Oncol. 2019; 17 (6): 344–51.
20. The GEPHARD Investigators. *A Cross-sectional Analysis of Treatment in PUPs in 2021 in Germany - First Data from the GEPHARD Study Group*. Hamostaseologie. 2022; 42 (S 01): S24-S31. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757552>.
21. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, et al. *Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2005; 11 (5): 452–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01090.x>.
22. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. *Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States*. BJHaem - British Journal of Haematology. 2011; 152 (2): 211–6.
23. Zanon E, Manara R, Milan M, et al. *Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study*. Thrombosis Research. 2014; 134 (4): 851–5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.005>.

24. Zanon E, Pasca S. *Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years*. Blood Transfus. 2019; 17 (5): 378–84. <https://doi.org/10.2450/2019.0253-18>.
25. Blanchette VS, McCready M, Achonu C, et al. *A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2003; 9 (Suppl. 1): 19–26.
26. Rodriguez-Merchan EC. *Musculoskeletal complications of hemophilia*. HSSJ. 2010; 6 (1): 37–42. <https://doi.org/10.1007/s11420-009-9140-9>.
27. O'Hara J, Walsh S, Camp C, et al. *The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia*. Health Economics Review. 2018; 8 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13561-018-0185-7>.
28. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. *Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2018; 24 (Suppl. 6): 44–9. <https://doi.org/10.1111/hae.13449>.
29. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, et al. *Joint protection in haemophilia*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2011; 17 (Suppl. 2): 1–23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02615.x>.
30. Paredes AC, Teixeira P, Almeida A, Pinto PR. *Prevalence and Interference of Chronic Pain Among People With Hemophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Pain. 2021; 22 (10): 1134–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.03.157>.
31. Krämer EL. *Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberen Sprunggelenk und Ellenbogengelenk* [online]. 2013 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://hdl.handle.net/20.500.11811/5456>.
32. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. N Engl J Med. 2007; 357 (6): 535–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067659>.
33. Oldenburg J. *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens*. Blood. 2015; 125 (13): 2038–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-528414>.
34. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. *Pain management in patients with haemophilia: a European survey*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2012; 18 (5): 743–52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02808.x>.
35. Rodriguez-Merchan EC. *Radiosynovectomy in haemophilia*. Blood Rev. 2019; 35 : 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.01.002>.
36. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. *Safety of radiation exposure after radiosynovectomy in paediatric patients with haemophilia*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2015; 21 (4): 411–8. <https://doi.org/10.1111/hae.12668>.
37. Rodríguez-Merchán EC. *The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results*. EFORT Open Rev. 2019; 4 (5): 165–73. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180090>.

38. 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.
39. Castaman G. *The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B*. Expert Review of Hematology. 2018; 11 (8): 673–83. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1489719>.
40. National Bleeding Disorders Foundation. *MASAC Document 267 - MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A and B with and without Inhibitors*. 2022 .
41. Roberts HR, Eberst ME. *Current management of hemophilia B*. Hematol Oncol Clin North Am. 1993; 7 (6): 1269–80.
42. 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>.
43. 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>.
44. Iorio A, Puccetti P, Makris M. *Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A*. Blood. 2012; 120 (4): 720–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-378927>.
45. Chan AK, Alamelu J, Barnes C, et al. *Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients*. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2020; 4 (7): 1101–13. <https://doi.org/10.1002/rth2.12412>.
46. 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>.
47. Miller CH. *Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review*. Haemophilia. 2018; 24 (2): 186–97. <https://doi.org/10.1111/hae.13424>.
48. Carcao M, Goudemand J. *Inhibitors in Hemophilia: A Primer* [online]. 2018 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1122.pdf>.
49. 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>.
50. Price VE, Carcao M, Connolly B, et al. *A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia*. J Thromb Haemost. 2004; 2 (5): 737–42. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00653.x>.
51. 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.
52. 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.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab* [online]. 2018 [Zugriff: 06.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Concizumab (Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, mit Faktor-VIII-Inhibitoren)* [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11978/2025-10-16_AM-RL-XII_Concizumab_D-1187_TrG.pdf.
55. Roche Pharma AG. *Fachinformation Hemlibra®; Stand: März 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 27.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.
56. NOVO NORDISK Pharma GmbH. *Fachinformation Alhemo®; Stand: August 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: www.fachinfo.de.
57. Pfizer Europe MA EEIG. *Hypavzi, INN-marstacimab Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Data on File*. 2026.
58. Pfizer Europe MA EEIG. *Fachinformation Hypavzi® 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen Hypavzi® 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Mai 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: www.fachinfo.de.
59. Elander J, Robinson G, Mitchell K, Morris J. *An assessment of the relative influence of pain coping, negative thoughts about pain, and pain acceptance on health-related quality of life among people with hemophilia*. Pain. 2009; 145 (1-2): 169–75. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.004>.
60. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. *Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients*. Eur J Haematol. 2019; 102 (2): 111–22. <https://doi.org/10.1111/ejh.13193>.
61. Buckner TW, Batt K, Quon D, et al. *Assessments of pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia across patient-reported outcome instruments in the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study*. Eur J Haematol. 2018; 100 Suppl 1 : 5–13. <https://doi.org/10.1111/ejh.13027>.
62. Witkop ML, Lambing A, Nichols CD, et al. *Interrelationship between depression, anxiety, pain, and treatment adherence in hemophilia: results from a US cross-sectional survey*. Patient Prefer Adherence. 2019; 13 : 1577–87. <https://doi.org/10.2147/PPA.S212723>.
63. Pasca S. *Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives*. J Blood Med. 2022; 13 : 191–9. <https://doi.org/10.2147/JBM.S242219>.
64. Kruis IC, Driessens MH. *Pain while injecting emicizumab predominant in children, a report of Dutch patient experiences*. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2023; 29 (2): 689–91. <https://doi.org/10.1111/hae.14757>.
65. Bidlingmaier C, Olivieri M, Schilling FH, et al. *Health Care Transition of Adolescents and Young Adults with Haemophilia: the Situation in Germany and the Munich*

- experience. *Hamostaseologie*. 2020; 40 (1): 97–104. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402804>.
66. Brand B, Dunn S, Kulkarni R. *Challenges in the management of haemophilia on transition from adolescence to adulthood*. *Eur J Haematol*. 2015; 95 Suppl 81 : 30–5. <https://doi.org/10.1111/ejh.12582>.
67. Quon D, Reding M, Guelcher C, et al. *Unmet needs in the transition to adulthood: 18- to 30-year-old people with hemophilia*. *Am J Hematol*. 2015; 90 Suppl 2 : S17-22. <https://doi.org/10.1002/ajh.24219>.
68. 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>.
69. Tanaka T, Sato T, Yuasa A, et al. *Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children*. *Pediatr Int*. 2021; 63 (10): 1185–91. <https://doi.org/10.1111/ped.14760>.
70. 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>.
71. 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>.
72. 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>.
73. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. *Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries*. *Ann Intern Med*. 2019; 171 (8): 540–6. <https://doi.org/10.7326/M19-1208>.
74. Deutsches Hämophileregister. *FAQs zur Meldepflicht ans Deutsche Hämophileregister (DHR)* [online]. 2026 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-20-faqs.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
75. Bundesministerium der Justiz. *Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz - TFG)* [online]. 1998 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html>.
76. Deutsches Hämophileregister. *Gentherapie und AbD – das Eine geht nicht ohne das Andere! (Jahresbericht 2022/2023)* [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=0.
77. Deutsches Hämophileregister. *Jahresbericht 2023/24* [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2023-2024.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
78. NOVO NORDISK Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Concizumab (Alhemo®); Modul 3 A - Routineprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit*

- einer Hämophilie A mit FVIII Hemmkörpern ab einem Alter von 12 Jahren [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8667/2025_05_01_Modul3A_Concizumab.pdf.
79. DESTATIS. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand; Code: 12411-0006* [online]. 2026 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0006>.
80. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Dezember 2025* [online]. 2026 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2025.pdf.
81. DESTATIS. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025 Geschlecht (Quartalszahlen)* [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
82. PFIZER PHARMA GmbH. *Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Marstacimab-Hämophilie A*. 2026.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab*. 2018 .
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Concizumab (Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, mit Faktor-VIII-Inhibitoren)* [online]. 2025 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7476/2025-10-16_AM-RL-XII_Concizumab_D-1187_BAnz.pdf.
85. DESTATIS. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Code: 12421-0002* [online]. 2026 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Marstacimab (Hypavzi®) ^a <i>Übliche empfohlene Dosis:</i> <i>Patientenindividuelle Dosis^a:</i>	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	kontinuierlich 150 mg 1× wöchentlich	52,1	1	52,1
		kontinuierlich 300 mg 1× wöchentlich	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emicizumab (Hemlibra®) ^{b,c} <i>Übliche empfohlene Dosis:</i>	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	kontinuierlich 1,5 mg/kg Körpergewicht 1× wöchentlich	52,1	1	52,1
		oder kontinuierlich 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen	26,1	1	26,1
		oder kontinuierlich 6 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen	13,0	1	13,0
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. a: 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 (1). b: Das Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt. c: Unterschiedliche Konzentrationen von Hemlibra (30 mg/ml und 150 mg/ml) dürfen in derselben Spritze nicht kombiniert werden, wenn das Gesamtvolumen für die Anwendung vorbereitet wird. Ein Volumen von mehr als 2 ml pro Injektion darf nicht angewendet werden. FVIII: Faktor VIII					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Marstacimab (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) mit Faktor-VIII-Inhibitoren.

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 1× wöchentlich, jeweils verabreicht als subkutane Injektion zu einer beliebigen Tageszeit (übliche empfohlene Dosis).

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 (patientenindividuelle Dosis).

Der Behandlungsmodus von Marstacimab wurde der Fachinformation entnommen (1). Die einmalige Initialdosis wurde bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, sondern allein der kontinuierlichen Therapie zugrunde gelegt. Es ergeben sich bei der üblichen empfohlenen Dosis wie auch bei der patientenindividuellen Dosis 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Emicizumab (Hemlibra®) ist ein humanisierter, monoklonaler, modifizierter Immunglobulin G (IgG)4-Antikörper, der als Routineprophylaxe bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A sowohl mit FVIII-Inhibitoren als auch bei Patienten ohne FVIII-Inhibitoren und mit schwerer Erkrankung bzw. mittelschwerer Erkrankung mit einem schweren Blutungsphänotyp angewendet wird.

Die übliche empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg 1× wöchentlich in den ersten 4 Wochen (Initialdosis), gefolgt von einer Erhaltungsdosis ab Woche 5 von entweder 1,5 mg/kg 1× wöchentlich, 3 mg/kg alle 2 Wochen oder 6 mg/kg alle 4 Wochen. Die Applikation erfolgt jeweils als subkutane Injektion (2).

Die Initialdosis wird bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, sondern allein der kontinuierlichen Therapie zugrunde gelegt. Es ergeben sich in der Erhaltungstherapie 52,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr bei einer Gabe 1× wöchentlich, 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr bei einer Gabe alle 2 Wochen bzw. 13,0 Behandlungen pro Patient pro Jahr bei einer Gabe alle 4 Wochen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Erwachsene

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Marstacimab (Hympavzi®) <i>Übliche empfohlene Dosis:</i>	Erwachsene Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel)	52,1	150 mg	7.815 mg 53 vorgefüllte Pens
<i>Patientenindividuelle Dosis^a:</i>	mit FVIII-Inhibitoren	52,1	300 mg	15.630 mg 106 vorgefüllte Pens

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Emicizumab (Hemlibra®) ^b <i>Übliche empfohlene Dosis:</i> <i>kontinuierlich, wöchentliche Gabe</i> oder <i>kontinuierlich, alle 2 Wochen</i> oder <i>kontinuierlich, alle 4 Wochen</i>	Erwachsene Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	52,1 26,1 13,0	135 mg 270 mg 522 mg	7.034 mg 53 DFL á 105 mg und 53 DFL á 30 mg 7.047 mg 54 DFL á 105 mg und 27 DFL á 60 mg 6.786 mg 39 DFL á 150 mg, 13 DFL á 60 mg und 13 DFL á 12 mg
a: 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 (1). b: Die Werte werden in der Folge auf ganze mg gerundet. DFL: Durchstechflasche; FVIII: Faktor VIII				

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Jugendliche (12-17 Jahre)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Marstacimab (Hympavzi®) <i>Übliche empfohlene Dosis:</i> <i>Patientenindividuelle Dosis^a:</i>	Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	52,1 52,1	150 mg 300 mg	7.815 mg 53 vorgefüllte Pens 15.630 mg 106 vorgefüllte Pens
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Emicizumab (Hemlibra®) ^b <i>Übliche empfohlene Dosis:</i> <i>kontinuierlich, wöchentliche Gabe</i> oder <i>kontinuierlich, alle 2 Wochen</i> oder <i>kontinuierlich, alle 4 Wochen</i>	Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	52,1 26,1 13,0	72-117 mg 147-234 mg 294-450 mg	3.751-6.096 mg 53 DFL á 60 mg und 53 DFL á 12 mg 53 DFL á 105 mg und 53 DFL á 12 mg 3.837-6.107 mg 27 DFL á 105 mg und 27 DFL á 30 mg und 27 DFL á 12 mg 27 DFL á 150 mg und 27 DFL á 60 mg und 54 DFL á 12 mg 3.822-5.850 mg 13 DFL á 150 mg und 26 DFL á 60 mg und 26 DFL á 12 mg 39 DFL á 150 mg
a: 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 (1). b: Die Werte werden in der Folge auf ganze mg gerundet. DFL: Durchstechflasche; FVIII: Faktor VIII				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der Angaben zu Behandlungsmodus, Dosierung und Behandlungstage aus der Fachinformation pro Patient pro Jahr ermittelt. Die Dosierung von Emicizumab erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts des Patienten. Zur Berechnung der Therapiekosten wurde analog zu den bisherigen Nutzenbewertungen in der Hämophilie A (vgl. Nutzenbewertungen zu Emicizumab und zu Concizumab (3, 4)) das durchschnittliche Körpergewicht für männliche Erwachsene (85,8 kg) laut Mikrozensus herangezogen (3–5). Bei der Berechnung der Therapiekosten für Jugendliche wurde von einer durchschnittlichen Körpergewichtsspanne von 47,6-74,6 kg ausgegangen, wobei sich die untere Grenze auf Angaben des Mikrozensus 2017 für 12-Jährige und die obere Grenze auf Angaben des Mikrozensus 2021 für 17-Jährige bezieht (6, 7).

Bei der Auswahl der Packungsgrößen wurden die jeweils wirtschaftlichsten und zweckmäßigsten Packungsalternativen für die GKV berücksichtigt. Informationen zu den verfügbaren Packungsgrößen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2026) entnommen. Der Verbrauch wurde auf ganze Milligramm (mg) gerundet. Die Anzahl der benötigten Packungen und die Jahrestherapiekosten wurden auf Basis der gerundeten Behandlungstage berechnet.

Nach Rekonstitution sollten die Arzneimittel der zVT sofort verwendet werden. Anfallender Verwurf wurde rechnerisch berücksichtigt, was der Spruchpraxis des G-BA entspricht.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Verbrauch von Marstacimab basieren auf den Angaben der aktuellen Fachinformation. Die übliche empfohlene Dosierung von Marstacimab für Patienten ≥ 12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist eine 1× wöchentliche Gabe von 150 mg Marstacimab. Die Gabe erfolgt jeweils als subkutane Injektion. 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 (1).

Der Jahresverbrauch pro Patient für die übliche empfohlene Dosis berechnet sich wie folgt: Jeder vorgefüllte Pen enthält 150 mg Marstacimab in 1 ml Lösung. Bei einer Gabe von 150 mg Marstacimab 1× wöchentlich (52,1 Behandlungstage pro Jahr) ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 7.815 mg Marstacimab pro Patient ($150 \text{ mg} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$), dafür werden 53 vorgefüllten Pens pro Jahr benötigt. Im Falle der patientenindividuellen Dosis von 300 mg Marstacimab ergibt sich ein Jahresverbrauch von 15.630 mg Marstacimab pro Patient ($300 \text{ mg} \times 52,1 \text{ Behandlungstage}$), dafür werden 106 vorgefüllten Pens pro Jahr benötigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von Emicizumab basiert auf den Angaben der aktuellen Fachinformation (2).

Bei der üblichen empfohlenen Dosis werden kontinuierlich 1,5 mg/kg Körpergewicht 1× wöchentlich, 3,0 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen oder 6,0 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen gegeben. Die Gabe erfolgt jeweils als subkutane Injektion. Es ergeben sich 13,0-52,1 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Erwachsene Patienten:

Für erwachsene männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg werden beim 1. Behandlungsschema (Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht wöchentlich) pro Gabe kontinuierlich 135 mg 1× wöchentlich gegeben, wofür 1 Durchstechflasche (DFL) á 105 mg und 1 DFL á 30 mg benötigt werden. Beim 2. Behandlungsschema (kontinuierliche Gabe von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen) werden pro Gabe kontinuierlich 270 mg gegeben, wofür 2 DFL á 105 mg und 1 DFL á 60 mg benötigt werden. Beim 3. Behandlungsschema (kontinuierliche Gabe von 6 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen) werden pro Gabe kontinuierlich 522 mg gegeben, wofür 3 DFL á 150 mg, 1 DFL á 60 mg und 1 DFL á 12 mg benötigt werden.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für das 1. Behandlungsschema beträgt 7.034 mg (135 mg × 52,1 Behandlungstage). Hierfür werden 53 DFL á 105 mg und 53 DFL á 30 mg benötigt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für das 2. Behandlungsschema beträgt 7.047 mg (270 mg × 26,1 Behandlungstage). Hierfür werden 54 DFL á 105 mg und 27 DFL á 60 mg benötigt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für das 3. Behandlungsschema beträgt 6.786 mg (522 mg × 13 Behandlungstage). Hierfür werden 39 DFL á 150 mg, 13 DFL á 60 mg und 13 DFL á 12 mg benötigt.

Jugendliche (12-17 Jahre):

Für Jugendliche (12-17 Jahre) mit einer durchschnittlichen Körpergewichtsspanne von 47,6-74,6 kg werden im 1. Behandlungsschema pro Gabe kontinuierlich 72-117 mg gegeben, wofür 1 DFL á 60 mg und 1 DFL á 12 mg bis zu 1 DFL á 105 mg und 1 DFL á 12 mg benötigt werden. Im 2. Behandlungsschema werden pro Gabe kontinuierlich 147-234 mg gegeben. Dafür werden 1 DFL á 105 mg, 1 DFL á 30 mg und 1 DFL á 12 mg bis zu 1 DFL á 150 mg, 1 DFL á 60 mg und 2 DFL á 12 mg benötigt. Im 3. Behandlungsschema werden pro Gabe kontinuierlich 294-450 mg gegeben, dafür werden 1 DFL á 150 mg, 2 DFL á 60 mg und 2 DFL á 12 mg bis zu 3 DFL á 150 mg benötigt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für das 1. Behandlungsschema beträgt 3.751-6.096 mg ([72-117 mg] × 26,1 Behandlungstage). Hierfür werden für 3.751 mg 53 DFL á 60 mg und 53 DFL á 12 mg benötigt; für 6.096 mg werden 53 DFL á 105 mg und 53 DFL á 12 mg benötigt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für das 2. Behandlungsschema beträgt 3.837-6.107 mg ([147-234 mg] × 26,1 Behandlungstage). Hierfür werden für 3.837 mg 27 DFL á 105 mg, 27 DFL á 30 mg und 27 DFL á 12 mg benötigt; für 6.107 mg werden 27 DFL á 150 mg, 27 DFL á 60 mg und 54 DFL á 12 mg benötigt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch

für das 3. Behandlungsschema beträgt 3.822-5.850 mg ($[294-450 \text{ mg}] \times 13$ Behandlungstage). Hierfür werden für 3.822 mg 13 DFL á 150 mg, 26 DFL á 60 mg und 26 DFL á 12 mg benötigt; für 5.850 mg werden 39 DFL á 150 mg benötigt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{a, b}
Zu bewertendes Arzneimittel		
Marstacimab (Hypavzi®)	7.531,64 €	7.103,03 € (7.531,64 € - 426,84 € - 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Hemlibra® 150 mg/ml Injekt.-Lsg. 150 mg/1 ml Dsfl.	7.365,89 €	6.946,74 € (7.365,89 € - 417,38 € - 1,77 €)
Hemlibra® 150 mg/ml Injekt.-Lsg. 105 mg/0,7 ml Dsfl.	5.173,42 €	4.879,49 € (5.173,42 € - 292,16 € - 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^{a, b}
Hemlibra® 150 mg/ml Injekt.-Lsg. 60 mg/0,4 ml Dsfl.	2.980,95 €	2.812,23 € (2.980,95 € - 166,95 € - 1,77 €)
Hemlibra® 30 mg/ml Injekt.-Lsg. 30 mg/1 ml Dsfl.	1.519,00 €	1.433,75 € (1.519,00 € - 83,48 € - 1,77 €)
Hemlibra® 30 mg/ml Injekt.-Lsg. 12 mg/0,4 ml Dsfl.	614,40 €	579,24 € (614,40 € - 33,39 € - 1,77 €)
a: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V b: Apothekenabschlag nach § 130 SGB V Dsfl: Durchstechflasche(n); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Injekt.-Lsg: Injektionslösung; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15. März 2026		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten pro Packung in Tabelle 3-10 berücksichtigen die aktuellen Apothekenabgabepreise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. März 2026. Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils wirtschaftlichste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V (gegenwärtig 1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pU, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nicht zutreffend.				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Patientenindividuell		
FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für das zu bewertende Arzneimittel Marstacimab ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels gemäß Fachinformation (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fachinformation von Emicizumab ergibt keine konkreten Empfehlungen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (2). In der Regel durchlaufen Patienten mit Hämophilie A mit Inhibitoren zunächst eine ITI mit FVIII-Präparaten. Die Mehrkosten einer ITI fallen dabei patientenindividuell an. Die GKV-Kosten, die mit einer ITI in Kombination mit Emicizumab anfallen können, sind in Tabelle 3-13 dargestellt. Gemäß dem Bonn-Protokoll werden Patienten 2× täglich mit einem Faktorpräparat behandelt, wobei die Versorgung sowie die Faktorbestimmung (in der Regel 4× pro Jahr) ambulant durch einen Facharzt erfolgt. Im Anschluss an die Behandlung erfolgt zusätzlich eine 30-minütige Überwachung des Patienten, um das mögliche Auftreten allergischer Reaktionen zu beobachten (8). In Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA werden ausschließlich mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Nicht zutreffend.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Immuntoleranzinduktion ^a	
Quantitative Bestimmung von Einzelfaktoren des Gerinnungssystems – Faktor VIII (EBM-Nummer: 32216)	22,36 €
Hämato-/Onkologische Gebührenordnungspositionen – Grundpauschale - für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahres (EBM-Nummer: 13491)	40,00 €
Hämato-/Onkologische Gebührenordnungspositionen – Grundpauschale - für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Nummer: 13492)	42,04 €
Beobachtung eines Patienten in unmittelbarem Anschluss an eine Leistung (EBM-Nummer: 01500)	12,87 €
a: Mehrkosten wie die Faktorbestimmung fallen patientenindividuell, aber in der Regel 4× pro Jahr, an. Zusätzlich zur Faktorbestimmung wird laut Bonn-Protokoll eine 2× tägliche Gabe von Faktorpräparaten gegeben, dies erfolgt unter ärztlicher Aufsicht. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben der in Tabelle 3-12 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen sind dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für ärztliche Leistungen der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) (Stand: 1. Quartal 2026) entnommen (9).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nicht zutreffend.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	Immuntoleranzinduktion	38.684,54 € ^a
a: Es erfolgt keine altersgewichtete Verteilung, da keine geeigneten Daten zur Verfügung stehen. Es wird daher der niedrigere Wert bei den Hämato-/Onkologischen Gebührenordnungspositionen (EBM: 13491) zur Berechnung der Kosten herangezogen. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Erwachsene Patienten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Marstacimab (Hypavzi®) <i>Übliche empfohlene Dosis:</i>	Erwachsene Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel)	376.460,59 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	376.460,59 €
<i>Patienten-individuelle Dosis^a:</i>	mit FVIII-Inhibitoren	752.921,18 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	752.921,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emicizumab (Hemlibra®) kontinuierlich ^b <i>Übliche empfohlene Dosis:</i>	Erwachsene Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	334.601,72 €	38.684,54 €	Nicht zutreffend	373.286,26 €
<i>kontinuierlich, wöchentliche Gabe</i>					
oder		339.422,67 €	38.684,54 €	Nicht zutreffend	378.107,21 €
<i>kontinuierlich, alle 2 Wochen</i>					
oder		315.011,97 €	38.684,54 €	Nicht zutreffend	353.696,51 €
<i>kontinuierlich, alle 4 Wochen</i>					
a: 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 (1). b: Das Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt. FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Jugendliche (12-17 Jahre)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Marstacimab (Hympavzi®)	Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	376.460,59 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	376.460,59 €
Übliche empfohlene Dosis: Patienten-individuelle Dosis ^a :		752.921,18 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	752.921,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Emicizumab (Hemlibra®)	Patienten ab 12 Jahren bis < 18 Jahren mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) mit FVIII-Inhibitoren	179.747,91 €-289.312,69 €	38.684,54 €	Nicht zutreffend	218.432,45 €-327.997,23 €
kontinuierlich ^b					
Übliche empfohlene Dosis: kontinuierlich, wöchentliche Gabe					
oder		186.096,96 €-294.771,15 €	38.684,54 €	Nicht zutreffend	224.781,50 €-333.455,69 €
kontinuierlich, alle 2 Wochen					
oder		178.485,84 €-270.922,86 €	38.684,54 €	Nicht zutreffend	217.170,38 €-309.607,40 €
kontinuierlich, alle 4 Wochen					
a: 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 (1). b: Das Dosierungsschema für die Erhaltungsdosis ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt. FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Zu bewertendes Arzneimittel

Marstacimab zielt auf die ursächliche Behandlung des FVIII-Mangels ab, indem eine kontinuierliche, endogene FVIII-Expression erreicht wird. Es ergeben sich Jahrestherapiekosten von 376.460,59 € bei einer Gabe von 150 mg Marstacimab. Im Falle einer Gabe von 300 mg Marstacimab bei Patienten, bei denen die Kontrolle von Blutungsereignissen vom medizinischen Fachpersonal als unzureichend eingeschätzt wird, ergeben sich Jahrestherapiekosten von 752.921,18 €. Die Jahrestherapiekosten sind bei Jugendlichen und Erwachsenen gleich, da die Verabreichung von Marstacimab in einer fixen Dosierung erfolgt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die empfohlene Dosis von Emicizumab beträgt 1,5 mg/kg Körpergewicht 1× wöchentlich, 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen oder 6 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen. Daraus ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten:

Für Emicizumab ergeben sich Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit des Körpergewichts (85,8 kg). Das Dosierungsschema für Emicizumab ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt. Beim 1. Behandlungsschema (Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht wöchentlich) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 373.286,26 €. Beim 2. Behandlungsschema (kontinuierliche Gabe von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 378.107,21 € und beim 3. Behandlungsschema (kontinuierliche Gabe von 6 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 353.696,51 €.

Jugendliche (12-17 Jahre):

Für Emicizumab ergeben sich Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit des Körpergewichts (47,6-74,6 kg). Das Dosierungsschema für Emicizumab ist so zu wählen, dass es den Präferenzen des Arztes und des Patienten bzw. der Betreuungsperson entspricht und die Therapieadhärenz unterstützt. Beim 1. Behandlungsschema (Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht wöchentlich) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 218.432,45-327.997,23 €. Beim 2. Behandlungsschema (kontinuierliche Gabe von 3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 224.781,50-333.455,69 € und beim 3. Behandlungsschema (kontinuierliche Gabe von 6 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 217.170,38-309.607,40 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Anteil der Patienten, der sich für eine Antikörpertherapie mit Marstacimab entscheidet, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht belastbar abgeschätzt werden, da z. B. Patientenpräferenzen eine wichtige und schwer kalkulierbare Rolle spielen.

Einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Marstacimab haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Die Patienten in der Zielpopulation müssen für eine Behandlung mit Marstacimab infrage kommen. Gemäß der aktuellen Fachinformation ist Marstacimab bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Marstacimab sowie weiteren der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation enthaltenen Bestandteilen kontraindiziert (1, 10).

Patientenpräferenzen in Deutschland

In den Studien zu Marstacimab wurden bisher keine Patientenpräferenzen untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen. Derzeit ist unklar, wie viele Patienten eine Antikörpertherapie erhalten werden. Die subkutane Applikation einer fixen Dosis mittels eines Pens ist jedoch für den Patienten praktischer als eine körperrgewichtabhängige und daher für den Patienten individuell zu ermittelnde Dosis, die durch eine Spritze verabreicht wird. Außerdem ist durch die lange Halbwertszeit und den Wirkmechanismus von Marstacimab eine 1× wöchentliche Gabe ausreichend, um die Patienten die ganze Woche über vor Blutungsereignissen zu schützen. Daher könnte sich die Patientenpräferenz in Richtung einer Therapie mit Marstacimab verschieben.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Therapie mit dem Antikörper Marstacimab erfolgt ausschließlich ambulant, eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist nicht nötig.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Abschätzung möglicher Änderungen der Versorgungsanteile in der Zukunft ist aktuell im Anwendungsgebiet nicht möglich. Es ergeben sich keine Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Marstacimab und des Vergleichswirkstoffs, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten sowie der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte basieren auf den aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenpreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2026).

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Marstacimab und die zVT erfolgte anhand der Angaben in den Fachinformationen und der für die Arzneimitteltherapien ausgewiesenen Preise (11).

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.3.8 aufgelistet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Hymravzi® 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen Hymravzi® 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Mai 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra®; Stand: März 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 27.02.2026]. URL: www.fachinfo.de.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Concizumab (Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, mit Faktor VIII-Inhibitoren). 2025 .
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper). 2019 .
5. DESTATIS. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten; Körpermaße nach Altersgruppen: Männer [online]. 2023.
6. Gesundheits-Berichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017.
7. Gesundheits-Berichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2021.
8. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' 'bonn protocol'. Vox Sang. 1996; 70 Suppl 1 : 30–5. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1996.tb01346.x>.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Der Einheitliche Bewertungsmaßstab EBM 2026/Q1 [online]. 2026 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: <https://ebm.kbv.de/>.
10. Pfizer Europe MA EEIG. Hymravzi, INN-marstacimab Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Data on File. 2026.
11. PFIZER PHARMA GmbH. Jahrestherapiekosten-Hämophilie A. 2026.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Marstacimab entnommen (1).

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 Begleitarzneimittel (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 Hympavzi 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 Hymravzi 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 Hymravzi-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 Hymravzi-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 Hymravzi 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 Hymravzi erhalten, angewendet werden. Es sollten keine zusätzlichen Dosen von Hymravzi verabreicht werden, um Durchbruchblutungen zu behandeln. Das medizinische Fachpersonal sollte mit allen Patienten und/oder Betreuern die Dosis und den Zeitplan für die Anwendung der Gerinnungsfaktorkonzentrate oder Bypassing-Präparate besprechen, die bei Bedarf während der Prophylaxe mit Hymravzi 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 Dosierung 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 Hymravzi behandelten

Patienten eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sind die Patienten anzuweisen, Hympavzi 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*, PT), zeigt die Marstacimab-Therapie keine klinisch signifikanten Interferenzen.

Sonstige Bestandteile

Polysorbatgehalt

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

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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 $\leq 90 \mu\text{g/kg}$ 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.

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.

Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat

L-Histidin

L-Histidin-Monohydrochlorid

Polysorbat 80 (E 433)

Saccharose

Wasser für Injektionszwecke

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze oder Fertigpen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel kann aus dem Kühlschrank genommen und im Originalkarton einmalig für einen Zeitraum von höchstens 7 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden. Das Arzneimittel darf anschließend nicht erneut gekühlt werden. Vor Ablauf des Zeitraums für die Lagerung bei Raumtemperatur muss das Arzneimittel verwendet oder verworfen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B) der *European Public Assessment Report* (EPAR)-Produktinformation entnommen (2).

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (2).

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Hymfavzi in jedem Mitgliedstaat muss der MAH den Inhalt und das Format der Patientenkarte, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verteilungsmodalitäten, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

- Die Patientenkarte dient dazu, Patienten über die sichere Anwendung von Marstacimab und über die wichtigen Risiken im Zusammenhang mit Marstacimab zu informieren. Die Patientenkarte sollte an das medizinische Fachpersonal des Patienten weitergegeben werden, um das medizinische Fachpersonal über die Behandlung des Patienten mit Marstacimab und das Risiko thromboembolischer Ereignisse zu informieren.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Hymfavzi in Verkehr gebracht wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Betreuungspersonen, von denen erwartet wird, dass sie Hymfavzi verschreiben, anwenden oder die Verabreichung überwachen, Zugriff auf die Patientenkarte haben bzw. ihnen diese zur Verfügung gestellt wird. Die Patientenkarte wird in die lokale Sprache übersetzt, um sicherzustellen, dass medizinische Fachkräfte und Patienten die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung verstehen.

Die Patientenkarte:

- Informiert Patienten über die sichere Anwendung von Marstacimab und über die wichtigen Risiken im Zusammenhang mit Marstacimab.
- Der Patient sollte die Patientenkarte dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wenn er einen Termin hat oder eine Notaufnahme aufsucht.
- Informiert medizinische Fachkräfte darüber, dass der Patient mit Marstacimab behandelt wird.
- Erinnert Patienten an das Risiko einer Thromboembolie während der Behandlung mit Marstacimab.
- Erinnert den Patienten daran, wann und wie er bei Symptomen, die auf ein thromboembolisches Ereignis hinweisen, medizinischen Rat einholen soll.
- Erinnert Patienten daran, wann und wie sie relevante Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie melden sollen.
- Gibt die Kontaktdaten der Person an, die dem Patienten Marstacimab verschrieben hat, sowie Notfallkontakte.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Der Europäische Union (EU)-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im EU-RMP ist in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken gemäß EU-RMP

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Thromboembolie
Wichtige potenzielle Risiken	keine
Fehlende Informationen	keine
EU: Europäische Union; RMP: Risikomanagement-Plan	

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-RMP ist in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Thromboembolie	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - SmPC Abschnitt 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8 - Packungsbeilage Abschnitt 2 <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Patientenkarte	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</u> - Formulare zur Nachverfolgung von Nebenwirkungen <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> - B7841016: Freiwillige Durchführung einer Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorisation safety study, PASS) um das Sicherheitsprofil des Produkts weiter zu charakterisieren
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine.		
Fehlende Informationen		
Keine.		
EU: Europäische Union; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; PASS: Post authorisation safety study; RMP: Risk-Management-Plan		
Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation/EPAR-Produktinformation und die Zusammenfassung des EU-RMP herangezogen (1–3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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 Hympavzi® 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen Hympavzi® 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze*; Stand: Mai 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Pfizer Europe MA EEIG. *Hympavzi, INN-marstacimab Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Data on File*. 2026.
3. PFIZER PHARMA GmbH. *EU-Risk Management Plan (RMP), Data on File*. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Die nachfolgenden Angaben wurden der Fachinformation von Marstacimab entnommen (1).

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Marstacimab ist Mai 2026.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand EBM-Katalog: 1. Quartal 2026 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Hympavzi® 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen Hympavzi® 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Mai 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Der Einheitliche Bewertungsmaßstab EBM 2026/Q1 [online]. 2026 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: <https://ebm.kbv.de/>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	B7841001	Clinical-trials.gov NCT02531815 (1)	abgeschlossen		Ja	(2)	41	0
2	B7841002	Clinical-trials.gov NCT02974855 (3)	abgeschlossen		Ja	(4)	7	0
3	B7841005	Clinical-trials.gov NCT03938792 (5)	abgeschlossen		Ja	(6)	47 ^b	0

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassu- ngs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
4	B7841008	Clinical- trials.gov NCT05611 801 (7)	laufend	02.04.2025	Nein	(8)	13 ^b	0
5	B7841009	Clinical- trials.gov NCT04832 139 (9)	abge- schlossen		Ja	(10)	22	0
6	B7841010	Clinical- trials.gov NCT04878 731 (11)	abge- schlossen		Ja	(12)	5	0
Gesamt:							135	0
In Prozent (%):								0 %
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) b: Die Anzahl der Prüfungsteilnehmer bezieht sich explizit auf das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren. Bei den Studien B7841003 und B7841007 handelt es sich um <i>Open Label Extension</i>-Studien der Studien B7841002, B7841005 und B7841008, in die ausschließlich Patienten eingegangen sind, die bereits an den für die Berechnung herangezogenen klinischen Studien teilgenommen haben. Aus diesem Grund sind diese Studien nicht in der Tabelle aufgeführt. CTIS: <i>Clinical Trial Information System</i>; LPI: <i>Last Patient In</i>; LPFV: <i>Last Patient First Visit</i>; NCT: <i>National Clinical Trial</i>; SAS: <i>Statistical Analysis Software</i>								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. NCT02531815 - Titel: *A Randomized, Double-blind, Sponsor-open, Placebo-controlled, Single Intravenous Or Subcutaneous Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Pf-06741086 In Healthy Subjects And An Open-label Evaluation In Healthy Japanese Subjects* [online]. 2016 [Zugriff: 21.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02531815>.
2. Pfizer Inc. *Summary of German Subjects in B784 Studies (scsb7840048a) - Table 2 - B7841001*. 2024.

3. ClinicalTrials.gov. NCT02974855 - *Titel: A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA* [online]. 2019 [Zugriff: 21.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974855>.
4. Pfizer Inc. *Summary of German Subjects in B784 Studies (scsb7840119a) - Table 119a1.2 - B7841002*. 2026.
5. ClinicalTrials.gov. NCT03938792 - *Titel: An Open-Label Study in Adolescent and Adult Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors Comparing Standard Treatment to PF-06741086 Prophylaxis* [online]. 2024 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03938792>.
6. Pfizer Inc. *Summary of German Subjects in B784 Studies (scsb7840119a) - Table 119a1.2 - B7841005*. 2026.
7. ClinicalTrials.gov. NCT05611801 - *Titel: AN OPEN-LABEL STUDY IN PEDIATRIC (<18 YEARS OF AGE), SEVERE HEMOPHILIA A PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS OR MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B PARTICIPANTS (COAGULATION FACTOR ACTIVITY ≤2%) WITH OR WITHOUT INHIBITORS COMPARING 12 MONTHS OF HISTORICAL STANDARD TREATMENT TO MARSTACIMAB PROPHYLAXIS* [online]. 2026 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611801>.
8. Pfizer Inc. *Summary of German Subjects in B784 Studies (scsb7840119a) - Table 119a1.2 - B7841008*. 2026.
9. ClinicalTrials.gov. NCT04832139 - *Titel: A PHASE 1, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, 4-PERIOD, 2-SEQUENCE, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE BIOEQUIVALENCE OF MARSTACIMAB (PF-06741086) PREFILLED SYRINGE DEVICE AND PREFILLED PEN DEVICE FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN HEALTHY ADULT MALE PARTICIPANTS* [online]. 2022 [Zugriff: 21.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04832139>.
10. Pfizer Inc. *Summary of German Subjects in B784 Studies (scsb7840048a) - Table 2 - B7841009*. 2024.
11. ClinicalTrials.gov. NCT04878731 - *Titel: A PHASE 1, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, NON-CONTROLLED MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF A SINGLE SUBCUTANEOUS DOSE OF PF-06741086 IN CHINESE ADULT PARTICIPANTS WITH SEVERE HEMOPHILIA* [online]. 2023 [Zugriff: 21.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04878731>.
12. Pfizer Inc. *Summary of German Subjects in B784 Studies (scsb7840048a) - Table 2 - B7841010*. 2024.