



Gesellschaft für Thrombose- und
Hämostaseforschung e.V.

GTH-Geschäftsstelle, Haus der Verbände
Gertrudenstr. 9, 50667 Köln
Tel. 0221 423346-26
Fax 0221 423346-20
mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Bauhofstraße 12, 10117 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

23. Mai 2025

Gemeinsame Stellungnahme der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Marstacimab (Blutungsprophylaxe bei Hämophilie B)

**veröffentlicht am 2. Mai 2025
Vorgangsnummer 2025-02-01-D-1153
IQWiG Bericht Nr. 1992**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Marstacimab (Hypavzi®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 3. Lebensqualität
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Marstacimab (Hypnaxi®) ist das zweite Verfahren zur frühen Nutzenbewertung dieses Arzneimittels für die angeborene Hämophilie. Marstacimab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit angeborener Hämophilie B ab 12 Jahren sowie einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einem schweren Faktor-IX-Mangel ohne Inhibitoren. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Indikationen, zweckmäßige Vergleichstherapie, Vorschläge vom pharmazeutischen Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Marstacimab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	Therapie nach ärztlicher Maßgabe: - Faktor IX-Präparate, rekombinant oder aus humanem Plasma gewonnen	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard in der Blutungsprophylaxe von Patienten mit schwerer Hämophilie B sind Halbwertszeit-verlängerte, rekombinante FIX-Präparate.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Marstacimab in der Blutungsprophylaxe ist die Studie BASIS, basierend auf einem intraindividuellen Vergleich gegenüber einer Beobachtungsphase.
- Marstacimab führte zu vergleichbaren annualisierten Blutungsraten und von Rate blutungsfreier Patienten, verglichen mit der Beobachtungsphase.
- Im Vordergrund der unerwünschten Ereignisse standen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Rate thrombembolischer Komplikationen war nicht erhöht.

Marstacimab beruht auf einem neuen Wirkprinzip. Im intraindividuellen Vergleich ist es vergleichbar mit bisherigen Prophylaxe-Strategien. Mangels direkt vergleichender Daten gegenüber Halbwertszeit-verlängerten FIX-Präparaten ist die Quantifizierung eines Zusatznutzens nicht möglich.

2. Einleitung

Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Es werden die Schweregrade leicht, mittelschwer (moderat) und schwer unterschieden. Nach der klassischen Einteilung werden die Schweregrade durch das Ausmaß des Faktor-IX-Mangels definiert [1]. Für das Jahr 2022 wurden 1.018 Patienten mit Hämophilie B an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet [2]. Die absolute Zahl von Patienten mit schwerer Erkrankung lag bei 447.

Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor

allein die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Ohne Therapie sind auch lebensbedrohliche Blutungen intrazerebral und in kritischen Organen möglich.

3. Stand des Wissens

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland Plasma-basierte und rekombinante FIX-Präparate zugelassen. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FIX-Präparate von >95% zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Die halbwertszeitverlängerten FIX-Präparate sind seit kurzem zugelassen und haben bereits Eingang in die Routineversorgung gefunden. Hierzu gehören (alphabetische Reihenfolge): Albutrepenonacog alfa, Eftrenonacog alfa und Nonacog beta pegol.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, gerichtet gegen die Kunitz 2 (K2)-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Durch die Hemmung von TFPI durch Marstacimab wird die Konzentration von Thrombin sowie anderer gerinnungsfördernder Faktoren erhöht und damit das Auftreten von klinisch relevanten Blutungen bei Patienten mit Hämophilie verhindert. Marstacimab wird einmal wöchentlich subkutan appliziert. Die relevanten Studiendaten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeit von Marstacimab bei Patienten mit schwerer Hämophilie B ohne Hemmkörper

Studie / Quellen	Patienten	N ¹	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate (ABR) (behandelte Blutungen)	keine Blutungen (%)
BASIS (B7841005)	schwere Hämophilie B	18	Beobachtungsphase	Marstacimab	1,61 vs 3,56 ² 1,41 ³ p = 0,507	94,4 vs 83,3 n. s. ⁴

¹N – Anzahl Patienten; ²Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ³Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁴n. s. – nicht signifikant;

Auf der Basis dieser Daten wurde Marstacimab im Oktober 2024 von der FDA und im November 2024 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Marstacimab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung des G-BA entspricht grundsätzlich dem aktuellen Standard und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings werden die aus humanem Plasma gewonnenen FIX-Präparate in der Versorgung in Deutschland nur noch selten eingesetzt.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist BASIS (B7841005), eine offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie bestand aus zwei Phasen:

- Beobachtung unter Routineprophylaxe über 6 Monate
- Aktive Behandlung mit Marstacimab über 12 Monate

Aufgenommen wurden Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten. Die Mortalität wurde im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ausgewertet.

4. 3. 2. Morbidität

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) unter Marstacimab war in der Analyse des primären Endpunkts (Hämophilie A und B gemeinsam) der ABR in der Beobachtungsphase nicht unterlegen. Eine Überlegenheit wurde nicht nachgewiesen. Auch die Rate behandlungspflichtiger Blutungen war etwa gleich hoch.

4. 3. 3. Patient – Reported Outcome / Lebensqualität

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels EQ-5D-VAS, Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL), Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents (Haemo QoL), Hemophilia Activities List (HAL), Hemophilia Joint Health Score (HJHS), Patient Global Impression of Change-Hemophilia (PGIC-H) und ped Pediatric Hemophilia Activities List (pedHAL) erfasst. Hier zeigte sich eine gleichbleibende Lebensqualität im intraindividuellen Verlauf.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei jeweils einem Patienten in der Beobachtungs- und in der Therapiephase auf. Am häufigsten traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht fokussiert auf methodische Aspekte.

Der Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen, aber ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Marstacimab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Entwicklung von Marstacimab beruht einem völlig neuen, pathophysiologischen Konzept. Es basiert auf der Hemmung des Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:

Wirksamkeit und Sicherheit

Die annualisierte Blutungsrate bei den Patienten mit Hämophilie B lag unter Marstacimab etwas höher als in der Beobachtungsphase, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch bei den Parametern des Patient-Reported-Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Verträglichkeit ist insgesamt gut, im Vordergrund standen lokale Reaktionen. Laborchemisch nachgewiesene Antikörper führten nicht zur Inaktivierung von Marstacimab in vivo.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Leider fehlen auch hier Daten aus randomisierten Studien oder aus indirekten Vergleichen mit hochwertigen Registerdaten als Basis einer Nutzenbewertung. Im deutschen Versorgungskontext ist der Vergleich mit Halbwertszeit-verlängerten, rekombinanten FIX-Präparaten oder mit Emicizumab sinnvoll.

7. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. [Querschnitts-Leitlinien Hämotherapie](https://www.bundesaerztekammer.de/Querschnitts-Leitlinien-Haemotherapie) ([bundesaerztekammer.de](https://www.bundesaerztekammer.de))
2. [Jahresbericht 2022/23](#)
3. 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 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Eichler (Universität und Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Homburg), PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Wolfgang Miesbach (Universitätsklinikum Frankfurt, Schwerpunkt Hämostaseologie, Hämophiliezentrum, Frankfurt) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.