

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Marstacimab
schwere Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne
Faktor VIII-Inhibitoren

Berlin, den 23. Mai 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Marstacimab (schwere Hämophilie A, ≥ 12 Jahre, ohne Faktor VIII-Inhibitoren) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1991,
Hämophilie A

Auftrag: A25-16, Version 1.0, Stand: 29.04.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8387/2025-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Marstacimab_D-1152.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-02-01-D-1152

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1171/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	5
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	6
Endpunkte.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Hämophilie A ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der aufgrund eines Faktor-VIII(FVIII)-Mangels die plasmatische Gerinnung gestört ist. Je nach Restgerinnungsaktivität wird die Hämophilie in verschiedene Schweregrade unterteilt. Bei schwerer Hämophilie (Restaktivität < 1 % des Normalwertes) kommt es zu spontanen Einblutungen in das Muskelgebe und die Gelenke, zu Weichteilblutungen und intrakraniellen Blutungen. Wiederholte Gelenkeinblutungen führen zu chronischen Entzündungsprozessen und irreversiblen Gelenkschäden. Bei schwerer Hämophilie wird eine lebenslange prophylaktische Behandlung empfohlen, um schwere Blutungen und Folgekomplikationen zu vermeiden.

Arzneimittel

Marstacimab ist seit November 2024 zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren oder schwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren.

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der sich gegen die Kunitz-Domäne 2 (K2) des Tissue-Factor-Pathway-Inhibitors (TFPI) richtet. TFPI ist einer von mehreren negativen Regulatoren der Blutgerinnung: TFPI bindet an das aktive Zentrum von FVIIa und hemmt damit indirekt die Aktivierung von FX zu FXa. Durch die Blockierung der TFPI-Wirkung soll Marstacimab den extrinsischen Weg der Blutgerinnung verstärken und hierdurch den FVIII-Mangel bei Hämophilie A ausgleichen.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Marstacimab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Marstacimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b}
Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Routine-prophylaxe mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten und Emicizumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Hinweise des G-BA: • Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierpflichtige Hämophiliepatientinnen und -patienten handelt. • Eine alleinige Bedarfsbehandlung ist in der vorliegenden Indikation keine adäquate ZVT. • Eine zusätzliche Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein. • Eine Single-Komparator-Studie mit einem Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparat ist für die Nutzenbewertung ausreichend.	

Bei schwerer Hämophilie A wird von Leitlinien (1) eine prophylaktische Behandlung mit Faktorpräparate oder Emicizumab empfohlen, um die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie oder deren Fortschreiten zu vermeiden. Es stehen humane Plasma-Faktor-VIII-Präparate sowie rekombinante Produkte zur Verfügung. Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-Präparate) ermöglichen längere Applikationsintervalle und/oder höhere Faktortalspiegel. Es gibt aktuell fünf zugelassene FVIII-EHL-Präparate, bei denen durch verschiedene Technologien eine Verlängerung der Halbwertszeit auf das 1,2–1,9-Fache erzielt wurde. Ziel der prophylaktischen Faktorsubstitution ist ein Talspiegel oberhalb von 3–5 %. Der Antikörper Emicizumab ist zugelassen bei Patienten mit FVIII-Hemmkörpern sowie bei Patienten ohne FVIII-Hemmkörper mit schwerer Erkrankung (FVIII < 1 %) sowie – seit 2023 – auch bei mittelschwerer Erkrankung (FVIII 1–5%) mit schwerem Blutungsphänotyp (2). Die aktuellen Querschnitts-Leitlinien sprechen keine Präferenz für Emicizumab oder Faktorpräparate aus. Zusammenfassend entspricht die vom G-BA festgelegt ZVT aus Sicht der AkdÄ dem Versorgungsstandard der schweren Hämophilie A in Deutschland.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) identifizierte keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Marstacimab gegenüber der ZVT. Für die Ableitung des Zusatznutzens zog der pU die offene, einarmige Phase-III-Studie BASIS heran. In der 6-monatigen Beobachtungsphase wurde die bisherige Therapie (Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit FVIII- bzw. FIX-Präparaten) fortgeführt; in der anschließenden

12-monatigen aktiven Behandlungsphase erhielten alle Teilnehmer Marstacimab subkutan. Primärer Endpunkt der Studie war die Nichtunterlegenheit der annualisierten Blutungsrate (ABR) für behandelte Blutungen. Die Auswertung erfolgte in Form eines intra-individuellen Vergleichs zwischen Beobachtungs- und aktiver Behandlungsphase. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10–I.11; Dossier pU, Modul 4A, S. 96–103]

Die Studie BASIS schloss männliche Patienten im Alter von 12 bis 74 Jahren mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Aktivität < 1 %) oder mittelschwerer bis schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 %) und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ein. Aktuell liegen nur Daten für Patienten ohne Inhibitoren vor (n = 128). Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Patientengruppe mit Hämophilie A, die in der Beobachtungsphase eine Routineprophylaxe erhielt (n = 72). In die mITT(modifizierte Intention-to-treat)-Analyse des pU flossen nur Patienten ein, die die Beobachtungsphase abgeschlossen hatten und mindestens eine Dosis Marstacimab erhalten hatten (n = 65).

Das mittlere Alter der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation lag bei 32 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten stammte aus Europa und Nordamerika. 57 % der Patienten waren weißer Abstammung, die übrigen asiatischer Abstammung. Bei 60 % der Patienten waren in den zurückliegenden sechs Monaten mindestens drei spontane Blutungen in dasselbe bzw. dieselben großen Gelenke erfolgt. Die eingeschlossene Patientengruppe ist aus Sicht der AkdÄ insgesamt repräsentativ für die Zielgruppe in der Versorgung.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die Ergebnisse der unkontrollierten Studie BASIS weisen bereits aufgrund des Studiendesigns nur eine geringe Aussagesicherheit auf. Vorher-Nachher-Vergleiche sind unter anderem deshalb problematisch, weil sie durch Unterschiede in der Dauer der zugrunde liegenden Erkrankung verzerrt werden können. Wie auch das IQWiG ausführt, bestehen zudem Zweifel an der internen Qualität der Studie BASIS (beispielsweise unterschiedliche Erhebungsintervalle in der Beobachtungs- und Behandlungsphase) und an der Übertragbarkeit auf die Versorgungssituation in Deutschland. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–I.12]

Der pU macht keine Angaben zu den Dosierungen der FVIII-Präparate in der Beobachtungsphase. Aufgrund der vergleichsweise hohen mittleren ABR für behandelte Blutungen von 9,15 bestehen aus Sicht der AkdÄ Zweifel, dass die Routineprophylaxe optimal umgesetzt wurde. Auf Nachfrage der EMA (3) identifizierte der pU eine Subgruppe von 15 Patienten mit einer Adhärenz von < 80 % bei der Routineprophylaxe. Unter Ausschluss dieser Patienten lag die ABR in der Beobachtungsphase bei 4,83. In diese Analyse flossen sowohl Studienteilnehmer mit Hämophilie A als auch mit Hämophilie B ein. Im Dossier des pU wären Angaben zur Adhärenz der für die Nutzenbewertung relevanten Patientengruppe wünschenswert gewesen.

Laut statistischem Analyseplan in Modul 4A ist eine Fallzahl von mindestens 60 auswertbaren Patienten ausreichend für den Nachweis der Nichtunterlegenheit der Marstacimab-Prophylaxe im Vergleich zur Routineprophylaxe in Bezug auf den Unterschied in der ABR der behandelten Blutungen (Dossier pU Modul 4A S. 220). In der Studie BASIS begannen 65 Patienten der für die Nutzenbewertung relevanten Kohorte die aktive Behandlungsphase. Fünf dieser Patienten brachen im weiteren Verlauf die Studie ab: ein Patient aufgrund eines

unerwünschten Ereignisses (UE), vier weitere aufgrund nicht näher beschriebener Umstände („Rücknahme der Einwilligung“). Die erforderliche Fallzahl für den primären Endpunkt wurde somit nur knapp erreicht. Zudem wurde lediglich eine sogenannte modifizierte ITT(Intention-to-treat)-Analyse durchgeführt, bei der fehlende Werte nicht ersetzt wurden.

Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie BASIS nicht geeignet zur Nutzenbewertung ist.

Endpunkte

Die adjustierte ABR der Gesamtblutungen und der behandelten Blutungen unterschied sich im intra-individuellen Vorher-Nachher-Vergleich nicht zwischen der Routineprophylaxe und der Therapie mit Marstacimab (siehe Tabelle 2). Auch bei Gelenkblutungen und Zielgelenkblutungen bestand kein signifikanter Unterschied. Traumatische Blutungen (ARB 1,35 vs. 2,89) und Gewebeblutungen (ARB 1,52 vs. 3,99) waren unter Marstacimab signifikant seltener als unter der Routineprophylaxe, allerdings erscheinen die Behandlungsunterschiede – wie auch das IQWiG darlegt – nicht so groß, als dass sie nicht auch durch die unterschiedlichen Studienbedingungen in den jeweiligen Behandlungsphasen erklärbar wären. [Dossier pU, Modul 4A, S. 106–166]

Tabelle 2: Annualisierte Blutungsrate (adjustiert) unter Routineprophylaxe bzw. Marstacimab in der Studie BASIS

	Routineprophylaxe n = 65	Marstacimab n = 65	RR (95 % CI) p-Wert
Gesamtblutungen	10,25	6,19	0,60 (0,36–1,02) p = 0,057
behandelte Blutungen	9,15	5,21	0,57 (0,32–1,01) p = 0,056

CI: Konfidenzintervall; RR: Rate ratio

In der Studie BASIS traten UE jeglichen Schweregrades unter Marstacimab deutlich häufiger auf als unter der Routineprophylaxe (jeweils sechs Monate: 48 % vs. 17 %). Bei 12 % der Patienten traten unter Marstacimab Reaktionen an der Einstichstelle auf. Schwerwiegende UE (SUE) waren in beiden Armen selten (2 vs. 1), wobei beide SUE unter Marstacimab schwere Blutungen waren. Aktuell liegen keine ausreichenden Daten vor zur Anwendung von Marstacimab bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen und zum perioperativen Management. Die Studiendauer ist mit einem Jahr zu kurz, um die langfristige Verträglichkeit von Marstacimab einzuschätzen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Marstacimab bei der Behandlung der schweren Hämophilie A zu beurteilen.

Marstacimab hat ebenso wie der bereits seit 2018 zugelassene Antikörper Emicizumab gegenüber den Faktorpräparaten den Vorteil einer subkutanen Applikation. Aus klinischer Perspektive wäre des-halb insbesondere ein Vergleich zwischen Marstacimab und Emicizumab von Interesse gewesen.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Marstacimab als Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit schwerer Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne FVIII-Inhibitoren **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020; 21.8.2020. Verfügbar unter: https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation „Hemlibra® 30 mg/ml, 150mg/ml Injektionslösung“; März 2025.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Hymoviz® (Marstacimab) – Assessment Report; 19.9.2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hymoviz-epar-public-assessment-report_en.pdf.