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

22. September 2026

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 und Nachweis von Hemmkörpern)

veröffentlicht am 1. September 2026
Vorgangsnummer 2026-06-01-D-1334
IQWiG Bericht Nr. 2320

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Marstacimab (Hympavzi®)
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

Diese frühe Nutzenbewertung von Marstacimab (Hympavzi®) ist ein weiteres Verfahren bei der angeborenen Hämophilie. Marstacimab ist zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit angeborener Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) und Faktor-IX-Inhibitoren ab 12 Jahren sowie einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. 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

Sub-gruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	• einer Bedarfsbehandlung mit einem Präparat mit Bypassing-Aktivität • Bedarfsbehandlung mit Eptacog alfa • Routineprophylaxe mit Faktor-IX-Präparaten • Concizumab	nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)	Anhaltpunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Blutungsprophylaxe bei Hämophilie B-Patienten und Faktor-IX-Inhibitoren mit Faktor IX-Konzentraten ist eingeschränkt. Etwa die Hälfte der Patienten hat allergische Reaktionen bis zur Anaphylaxie aufgrund von Antikörpern Faktor IX entwickelt und kann daher nicht mit Faktor IX-Konzentraten behandelt werden. Eine Prophylaxe mit den Bypass-Produkten APCC und rFVIIa ist ebenfalls eingeschränkt bzw. nicht möglich.
- Marstacimab ist ein weiterer TFPI-Inhibitor. Die Wirksamkeit von TFPI-Inhibitoren bei diesen Patienten wurde in der Zulassung von Concizumab gezeigt.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Marstacimab in der Blutungsprophylaxe ist die Studie BASIS. Diese bestand aus einer Beobachtungs- und einer Therapiephase, und schloss Patienten mit Hämophilie A/B und Hemmkörpern ein. Bei den 8 mit Marstacimab prophylaktisch behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Senkung der annualisierten Blutungsrate.
- Im Verlauf der Studie traten keine thrombembolischen Komplikationen auf.

Marstacimab ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B und Nachweis von Hemmkörpern. Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Daten gegenüber allen bisherigen Therapieoptionen ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

(Die neue Wortschöpfung ‚Mobidität' aus dem Dossier des pU zur Fusion von ‚Morbidität' mit der für diese jungen Patienten besonders wichtigen ‚Mobilität' haben wir mit Interesse zur Kenntnis genommen.)

2. Einleitung

Hämophilie B ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor IX. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer (moderat) und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-IX-Mangels [1-3]. Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie B hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche

Fortschritte gemacht. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie B, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

3. Stand des Wissens

Ein Problem bei regelmäßig substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie B ist die Entwicklung von Antikörpern ("Hemmkörper") gegen FIX. Die kumulative Inzidenz liegt mit 3-10% deutlich niedriger als bei der Hämophilie A [5]. Gründe sind das gegenüber der Hämophilie A unterschiedliche Mutationsspektrum. Bei der Hämophilie B ist in 70% aller Patienten eine Missense-Mutation für die Erkrankung ursächlich, die mit der Bildung eines endogenen, wenn auch weitgehend funktionslosem FIX-Protein einhergehen. Innerhalb der schwerwiegenden Mutationen ohne endogene FIX-Proteinbildung, wie große Deletionen und Stopmutationen, ist das Hemmkörperrisiko mit der Hämophilie A vergleichbar.

Relevant für die Prophylaxe-Strategie ist das Ausmaß der Inhibitorbildung, gemessen in Bethesda-Einheiten. Bei Patienten mit niedrigem Inhibitortiter (<5 BE) werden traditionell höhere Dosen von Ersatzfaktoren verwendet. Bei Patienten mit hohem Inhibitortiter (≥5 BE) sind Ersatzfaktoren physiologisch unwirksam. Die einzige Möglichkeit, persistierende Inhibitoren zu beseitigen und eine Toleranz gegenüber den Ersatzfaktoren zu induzieren, ist die Immuntoleranzinduktion (ITI). Der Erfolg ist jedoch unbeständig, und Patienten mit Hämophilie B müssen die Behandlung häufig aufgrund schwerer allergischer Reaktionen auf FIX oder der Entwicklung eines nephrotischen Syndroms abbrechen. Darüber hinaus können die Inhibitoren auch nach erfolgreicher ITI rezidivieren [6].

APCC und insbesondere rFVIIa haben sehr kurze Halbwertszeiten von 6 Stunden bzw. 2 Stunden und sind deshalb für eine Prophylaxe ungeeignet, da eine Applikation mindestens alle 4 Halbwertszeiten erfolgen sollte. Danach ist der substituierte Wirkstoff nicht mehr in nennenswerter Konzentration im Plasma vorhanden. Zudem ist rFVIIa nicht zuletzt auch aufgrund der geringen Halbwertszeit nicht für eine Prophylaxe zugelassen. Das heißt, dass es sich dabei um einen Off-Label-Use handeln würde.

Eine Änderung des Therapiestandards erfolgt durch die Zulassung von Concizumab im Dezember 2024. Concizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) bindet. Durch die Hemmung von TFPI wird die Konzentration von Thrombin sowie anderer gerinnungsfördernden Faktoren erhöht und damit das Auftreten von klinisch relevanten Blutungen bei Patienten mit Hämophilie verhindert [7, 8].

Marstacimab ist ein weiterer TFPI-Inhibitor. Dieser humane monoklonale Antikörper ist gegen die Kunitz 2 (K2)-Domäne des Tissue Factor Pathway Inhibitor gerichtet. 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 und Hemmkörpern

Studie / Quellen	Patienten	N[1]	Kontrolle	Neue Therapie	Annualisierte Blutungsrate (ABR) (behandelte Blutungen)	Mortalität
BASIS, (B7841005) [9], **Dossier**	**moderat-schwere und schwere**	**8**	**Bedarfsbehandlung**	**Marstacimab**	**23,89 vs 3,40[2]** **0,13[3]** **p = 0,0097**	**0**

	Hämophilie B mit Inhibitoren					

[1]N – Anzahl Patienten, [2] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; [3] **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

Auf der Basis dieser Daten wurde Marstacimab im Mai 2026 von der FDA und für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Concizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegung des G-BA entspricht dem aktuellen Standard und folgt den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers ist BASIS (B7841005), eine offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie bestand aus einer Beobachtungs-, gefolgt von einer Therapiephase. Von den 13 Patienten der Beobachtungsphase wurden 8 in die Therapiephase übernommen. Das mediane Alter lag bei 22 Jahren (12 – 43 Jahre).

Datenschnitt war der 29. 4. 2025.

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-B-Patienten. Die Mortalität wurde im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ausgewertet.

4. 3. 2. Morbidität

Die annualisierte Blutungsrate (ABR) lag in der Beobachtungsphase bei 23,89. Sie wurde die prophylaktische, wöchentliche Gabe von Marstacimab auf 3,4 gesenkt.

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

Daten zu Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Instrumente EQ-5D VAS, Patient Global Impression of Change - Hemophilia (PGIC-H), Haemophilia Quality of Life Questionnaire (Haem-A-QoL, Haemo-QoL) erhoben. Hier zeigten sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede in dieser kleinen Patientenpopulation mit sehr breiten Konfidenzintervallen. Ausnahme ist ein signifikanter Unterschied im PGIC-H.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Eine übersichtliche Zusammenstellung der unerwünschten Ereignisse findet sich in der Publikation der Gesamtstudie, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [9]

Event, n (%)	OP OD therapy (n = 57)	ATP marstacimab prophylaxis (n = 48)
Any event	19 (33.3)	35 (72.9)
Treatment related	—	13 (27.1)*
Reported in ≥5% of participants		
COVID-19	0 (0)	11 (22.9)
Upper respiratory tract infection	0 (0)	8 (16.7)
Fibrin D-dimer increased	3 (5.3)	4 (8.3)
Headache	1 (1.8)	5 (10.4)
Dental caries	0 (0)	4 (8.3)
Protein urine present	1 (1.8)	3 (6.3)
Pyrexia	1 (1.8)	4 (8.3)
Alanine aminotransferase increased	0 (0)	3 (6.3)
Any serious event	5 (8.8)	1 (2.1)
Treatment related	—	1 (2.1)
Event leading to treatment discontinuation	1 (1.8)	1 (2.1)
Embolic and thrombotic events	0 (0)	0 (0)

Wir übernehmen hier die Berichte zu unerwünschten Ereignissen von Patienten mit Hämophilie A und B. Thromboembolische Ereignisse traten nicht auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht fokussiert auf den methodischen Aspekt des Fehlens eines Vergleichs mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von externen Sachverständigen erstellt.

5. Kombinationstherapie

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

6. Diskussion

Die Entwicklung der TFPI-Inhibitoren beruht auf einem neuen, pathophysiologischen Konzept, das auch bereits bei der frühen Nutzenbewertung von Concizumab diskutiert wurde. Es basiert auf der Hemmung des Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind die folgenden Punkte zu diskutieren:

Studienkonzept

Das Konzept einer Beobachtungsphase, gefolgt von einer Therapiephase, ist für Krankheiten niedriger Inzidenz und chronischem Verlauf geeignet. Wie die Zulassung beruht auch die Nutzenbewertung auf 8 Patienten.

Wirksamkeit und Sicherheit

Die annualisierte Blutungsrate wurde in diesem intraindividuellen Vergleich signifikant gesenkt.

Besondere Aufmerksamkeit bei der Sicherheit gilt dem Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Wir verweisen hier auf die frühe Nutzenbewertung von Concizumab. In der bei Marstacimab eingesetzten Dosierung traten keine thrombembolischen Ereignisse auf.

Marstacimab ist ein weiteres hochwirksames Arzneimittel zur Vermeidung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B und Nachweis von Hemmkörpern. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl und aufgrund des Fehlens vergleichender Analysen ist eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

7. Literatur

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2021. https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020
2. Deutsches Hämophilieregister. dhr-Fachausschuss (pei.de)
3. Klamroth R et al.: Hämophilie; Onkopedia Leitlinie, März 2026. Hämophilie — Onkopedia
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
5. 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 106:123-129, 2021. DOI: 10.3324/haematol.2019.239160
6. Sherman A, Biswas M, Herzog RW: Tolerance induction in hemophilia: innovation and accomplishments. Curr Opin Hematol 25:365-372, 2018. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000446
7. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A et al.: Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med 389:783-794, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2216455
8. Tran H, von Mackensen S, Abraham A et al.: Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Res Pract Thromb Haemost 18:102476, 2024. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102476
9. Matino D, Acharya SS, Taylor CT et al.: Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. Blood 147:920-931, 2026. DOI: 10.1182/blood.2025031065

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Johannes Oldenburg (Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn) und Prof. Dr. Andreas Tiede (MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover) erarbeitet.