Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Marstacimab (D-1152 + D-1153)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juni 2025

von 10:00 Uhr bis 10:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Schmitter

Herr Kürschner

Frau Dr. Herrmann

Frau Dr. Stürzbecher

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Tiede

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH)**:

Herr PD Dr. Klamroth

Herr Prof. Dr. Eichler

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr PD Dr. Held

Frau Dr. Toubekis

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk GmbH**:

Frau Dr. Stückemann

Frau Wagenschieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:

Frau Lange

Frau Dr. Caruso

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vors.): Einen schönen guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, in Abweichung von unseren üblichen Regelungen heute nicht am Montag, sondern am Dienstag. Ich hoffe, Sie hatten ein schönes Pfingstwochenende. Deshalb findet unser Anhörungstag am Dienstag statt. Dazu begrüße ich Sie herzlich. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Marstacimab. Marstacimab wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab zwölf Jahren mit schwerer Hämophilie A oder mit schwerer Hämophilie B. Basis sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2025 und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Zu dem Verfahren sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen von der Firma Pfizer Pharma GmbH und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, GTH, und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, außerdem von Novo Nordisk GmbH, von CSL Bering GmbH und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu stelle ich zunächst die Anwesenheit fest. Ich rufe das jetzt einzeln auf und bitte Sie, Ihre Anwesenheit jeweils zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma müssten anwesend sein Frau Schmitter, Herr Kürschner, Frau Dr. Herrmann und Frau Dr. Stürzbecher, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Tiede, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr PD Dr. Klamroth und Herr Professor Dr. Eichler, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr PD Dr. Held und Frau Dr. Toubekis, für Novo Nordisk Frau Dr. Stückemann und Frau Wagenschieber, für Bayer Vital Frau Lange und Frau Dr. Caruso, für CSL Behring Herr PD Dr. Gromer und Herr Jülich sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann kommen wir zum inhaltlichen Teil unserer Anhörung. Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Aber zunächst der pharmazeutische Unternehmer. Wer macht das?

Frau Schmitter(Pfizer): Ich werde das übernehmen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Frau Schmitter, dann haben Sie das Wort.

Frau Schmitter(Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir an der Anhörung teilnehmen: Dr. Sandra Herrmann und Dr. Michaela Stürzbecher sind in der Abteilung Medizin für Marstacimab zuständig. Niclas Kürschner hat die Erstellung des Nutzendossiers zu Marstacimab hauptverantwortlich geleitet. Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich leite bei Pfizer die Abteilung, die unter anderem für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Wir beanspruchen aufgrund der Bewertungskriterien des G-BA in der Gesamtabwägung der verfügbaren Evidenz keinen Zusatznutzen für Marstacimab. Allerdings bietet Marstacimab

für die Versorgung von Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B viele Vorteile, nicht nur aufgrund der einfachen Anwendung. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Vorsitzender, wird Sandra Herrmann nun auf das Krankheitsbild der Hämophilie und die Bedeutung von Marstacimab für die Versorgung eingehen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Gerne, vielen Dank. Frau Herrmann, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Herrmann (Pfizer): Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B sind auf eine lebenslange Prophylaxe angewiesen, um spontane Blutungen und Folgeschäden zu vermeiden. Die bisherige Standardtherapie, in der Regel mit intravenösen Faktorersatzprodukten, ist jedoch mit erheblichem Aufwand verbunden, insbesondere durch häufige Injektionen, komplexe Handhabung und eingeschränkte Alltagstauglichkeit. Gerade für Jugendliche, ältere Patienten und Personen mit schwieriger Venensituation kann dies die Therapieadhärenz und damit die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen.

Marstacimab, das am 18. November 2024 in Europa zugelassen wurde, stellt eine relevante Innovation dar. Es ist der erste Wirkstoff, mit dem Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B behandelt werden können. Grundlage für die Zulassung war die Studie BASIS, die auch die Grundlage für diese Nutzenbewertung bildet. In der Studie BASIS wurden männliche Patienten ab zwölf Jahren mit schwerer Hämophilie A oder Hämophilie B erst sechs Monate unter ihrer Routinebehandlung beobachtet. Anschließend erhielten alle Patienten zwölf Monate Marstacimab. Im Rahmen eines intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleichs wurden die Blutungsereignisse, der Gesundheitszustand, die Lebensqualität und die Verträglichkeit in der Beobachtungs- und Behandlungsphase miteinander verglichen. Im Anschluss konnten die Patienten in eine offene Langzeit-Nachbeobachtungsstudie übergehen.

Zum Zeitpunkt der letzten Auswertung lagen für viele Patienten bereits bis zu 23 Monaten zusätzliche Daten vor. Die Daten der pivotalen BASIS-Studie zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber der bisherigen Routineprophylaxe bei stabiler annualisierter Blutungsrate sowie einen signifikanten Vorteil im subjektiven Gesundheitszustand der Patienten. Die annualisierte Blutungsrate von Marstacimab sank in der Langzeit-Nachbeobachtung sogar weiter. Die Verträglichkeit war insgesamt gut mit überwiegend milden und vorübergehenden unerwünschten Ereignissen. Nach dem Datenschnitt der im Nutzendossier aufgeführten Ergebnisse der BASIS-Studie wurden zwei venöse thromboembolische Ereignisse dokumentiert. Beide Fälle traten unter besonderen individuellen Risikokonstellationen auf. Diese Ergebnisse sind in der Gesamtschau sehr selten und traten bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen auf, die die Entwicklung einer Thrombose begünstigen.

Ein zentraler methodischer Aspekt ist der gewählte intraindividuelle Vorher-Nachher-Vergleich. Bei einer stabil verlaufenden Erkrankung wie der Hämophilie ist dieses Studiendesign besonders geeignet, da jeder Patient sich selbst als Kontrolle dient. Dadurch werden individuelle Unterschiede, etwa in Bezug auf Blutungshäufigkeit oder Adhärenz, berücksichtigt. Die Endpunkte wurden prospektiv und standardisiert erhoben. Diese Methodik wurde auch im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahren als valide anerkannt. Die Kritik des IQWiG an dieser Methodik greift daher aus unserer Sicht zu kurz, insbesondere, da die klinische Relevanz der beobachteten Blutungsreduktion und die Verbesserung der Lebensqualität stärker gewichtet werden sollten.

Marstacimab bietet für die Versorgung von Patienten mit Hämophilie A oder Hämophilie B viele Vorteile, nicht nur aufgrund der einfachen Anwendung. Es ist die erste subkutane Therapieoption für Hämophilie B und die erste Therapie mit neuartigem Wirkmechanismus für Hämophilie A und B ohne Inhibitoren. Die Gabe erfolgt einmal wöchentlich über einen vorgefüllten Autoinjektor-Pen in fixer, gewichtsunabhängiger Dosierung. Das bedeutet Standardisierung und Vereinfachung der Anwendung. Die fixe Dosierung reduziert die

Komplexität der Therapie und minimiert potenzielle Anwendungsfehler unabhängig vom Körpergewicht oder Alter der Patienten.

Selbstbehandlung und Alltagstauglichkeit: Die einfache subkutane Applikation mit einem Autoinjektor-Pen ermöglicht eine selbstständige Anwendung durch die Patienten oder ihre Angehörigen – ohne medizinisches Fachpersonal. Dies ist insbesondere für Jugendliche, Berufstätige oder Patienten mit eingeschränkter Mobilität ein entscheidender Vorteil.

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.

Flexibilität im Alltag: Die Lagerung bei Raumtemperatur für bis zu sieben Tage erleichtert die Mitnahme auf Reisen oder zur Arbeit 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. Marstacimab steht damit exemplarisch für eine moderne, patientenzentrierte Versorgung, die medizinische Wirksamkeit mit praktischer Alltagstauglichkeit verbindet.

Wir sind daher davon überzeugt, dass Marstacimab eine sichere, wirksame und alltagstaugliche Therapieoption darstellt, die insbesondere für Patienten mit hohem medizinischem Bedarf einen echten Fortschritt bedeutet, und das Potenzial hat, die Versorgungssituation für Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B ohne Inhibitoren nachhaltig zu verbessern. – Wir danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und stehen Ihnen gerne für die weitere Diskussion zur Verfügung.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön, Frau Dr. Herrmann. Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker: Welche Bedeutung hat Marstacimab in den jeweiligen Anwendungsgebieten Hämophilie A und B, insbesondere im Vergleich zu anderen vorhandenen Therapieoptionen, also Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Präparate und bei Hämophilie A Emicizumab? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich mit zwei Grundbemerkungen beginnen: Die erste ist: Es ist höchst erfreulich, dass auch hier Ergebnisse von Grundlagenforschung in Arzneimitteln umgesetzt worden sind. Das Besondere ist, dass wir nicht mehr allein auf den Faktor selbst schauen, dass es kompensatorische, physiologische Mechanismen gibt, wie in diesem Falle die Förderung der Thrombin-Synthese, die zu einem wirksamen Medikament geführt hat. Das ist höchst erfreulich.

Das Zweite ist das Grundproblem bei der Hämophilie-Forschung, auch in der klinischen Forschung. Es gibt keine Tradition für randomisierte Studien. Das hat die EMA vor über 20 Jahren so akzeptiert. Wir diskutieren das immer. Deshalb sind wir immer auf indirekte Vergleich und Erfahrung von Experten angewiesen. Wir haben, glaube ich, die Spitze der Hämophilie-Versorgungsforschung in Deutschland von den Fachgesellschaften dabei. Das sind Herr Eichler, Herr Klamroth und Herr Thiede. Ich weiß nicht, ob die Kollegen vielleicht in dieser Reihenfolge etwas sagen möchten, um Ihrem indirekten Vergleich etwas näher zu kommen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Herr Eichler hat sich gemeldet. Herr Eichler, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Das ganz entscheidend Neue bei dem Therapieprinzip, das jetzt bei Marstacimab zur Anwendung kommt, ist, dass das zentrale Problem des Hämophilie-Patienten, nämlich die mangelhafte Thrombinbildung, auf eine völlig neue Art und Weise durch die Öffnung eines Aktivierungsweges, der normalerweise durch ein Molekül, durch einen Inhibitor verschlossen ist, nämlich TFPI, behandelt wird. Marstacimab kann dieses TFPI sozusagen aus seiner hemmenden Funktion entfernen und damit einen neuen Weg öffnen, um eine Thrombinbildung herzustellen. Die Thrombinbildung über diese TFPI-Inhibitoren – –

Marstacimab ist einer davon, es gibt noch andere in der klinischen Prüfung oder auch schon zugelassen. Das Entscheidende ist, dass die Thrombin-Spiegel bei diesen Patienten, die mit TFPI-Inhibitoren behandelt werden, quasi in den Normalbereich angehoben werden können, jedenfalls gemessen mit In-vitro-Assays, wo man die Thrombinbildung messen kann, und das ist ganz neu.

Das erreicht man nicht mit der bisherigen Ersatztherapie durch Faktorkonzentrate. Das erreicht man auch nicht mit Emicizumab, sondern diese Öffnung des extrinsischen Gerinnungsweges durch die TFPI-Hemmung ist insofern völlig neu und revolutionär, als dass eine Thrombinbildungsnormalisierung bei diesen Patienten erreicht werden kann. Das führt dazu, dass sie in den Bereich – ich mache jetzt Anführungszeichen – „gerinnungsgesund“ gerückt werden und dann auch Nebenwirkungen wie beispielsweise Thrombosen grundsätzlich auftreten können. Also ganz revolutionär neu, und für die Patienten, die mit anderen Therapieoptionen nicht optimal behandelt werden können, immer noch Blutungen haben, sind die TFPI-Inhibitoren sicherlich eine ganz wichtige Ergänzung im Therapieportfolio.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Tiede.

Herr Prof. Dr. Tiede (DGHO): Ich kann meinen Vorrednern zustimmen, würde aber gerne zusätzlich zum Wirkmechanismus vielleicht noch etwas klinischer argumentieren wollen. Für die Hämophilie B ist das die erste nicht intravenöse Therapie, die überhaupt zur Verfügung steht. Das heißt, wir haben jetzt eine Option, die wir Patienten anbieten können, die entweder noch nicht oder nicht mehr in der Lage sind, sich selbst intravenös zu behandeln. Das ist ein Fortschritt, der mit Emicizumab für Patienten mit Hämophilie B gleichzieht. Auch Patienten mit Hämophilie A haben jetzt eine zweite Option zu Emicizumab. Sie wissen, dass ungefähr 80 Prozent der Patienten unter Emicizumab blutungsfrei sind, 20 Prozent also nicht. Es ist für uns sehr wertvoll, jetzt ein zweites Standbein, eine zweite Option zu haben.

Bemerkenswert fand ich im IQWiG-Bericht, dass in der Run-in-Phase der Studie, als die Blutungsrate nominell ein bisschen höher war, als wir das sonst von solchen Studien kennen, vermutet wurde, dass die Therapie bei diesen Studienpatienten in der Run-in-Phase vielleicht nicht mit optimaler Adhärenz durchgeführt wurde. Da sagt das IQWiG etwas womöglich sehr Wahres. Ich kann nicht hinter die Daten des publizierten Abstracts schauen, aber es sollte uns daran erinnern, dass die AMNOG-Kriterien für einen Zusatznutzen bislang die Praktikabilität und alltagstaugliche Durchführbarkeit von Therapien für chronisch kranke Patienten nicht in dem Maße berücksichtigen, wie das in der Klinik wichtig ist.

Deshalb halte ich jetzt mit Interesse fest, dass das IQWiG selbst hier argumentiert, dass auch die schönste Therapie der Welt von den Patienten praktikabel und mit hoher Adhärenz angewendet werden muss, sonst wirkt sie nicht. Da macht Marstacimab für die Hämophilie-Patienten wirklich einen großen Schritt vorwärts. Es ist Single-Dose einmal pro Woche maximal einfach anzuwenden. Was die Praxistauglichkeit angeht, würde ich es noch etwas besser als Emicizumab einschätzen. Zur Wirksamkeit, da stimme ich allem, was gesagt wurde, zu, können wir hier nicht viel sagen. Deshalb ist das Endergebnis so, wie schon vom IQWiG und vom pU vorweggenommen.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Herr Professor Thiede. Wenn es dazu keine weiteren Hinweise gibt, dann würde ich jetzt die Fragerunde eröffnen und darf die Kolleginnen und Kollegen bitten, sich mit Fragen zu melden. – Das scheint schon erschöpfend gewesen zu sein. – Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Wenn niemand aus Sicht der Bänke oder Patientenvertretung eine Frage hat, möchte ich die Gelegenheit nutzen, noch einmal kurz zu sagen, dass das Fazit aus der Dossierbewertung auch nach dem Stellungnahmeverfahren – wir haben die Stellungnahmen intensiv gesichtet – unverändert gilt. Die Effekte, die man im Vorher-Nachher-Vergleich sieht, sind aus unserer Sicht nicht groß genug, als dass sie nicht allein durch die

unterschiedlichen Studienbedingungen erklärbar wären. Wir sehen einfach das Grundproblem, dass wir hier eine nicht interventionelle Beobachtungsphase mit einer interventionellen Behandlungsphase vergleichen. Die Adhärenz wurde gerade angesprochen. Uns wäre wichtig, dass in einer Studie gleichwertige Studienbedingungen gelten. Das heißt, dass auch die Phase, in der das Faktor-VIII-Präparat, also die Routineprophylaxe, untersucht wird, eine aktiv interventionelle Phase ist und nicht nur eine womöglich suboptimale Behandlung fortgeführt wird. Das ist aus unserer Sicht hier nicht gegeben. Deshalb sind die gezeigten Effekte nicht interpretierbar. Aber die ganzen anderen Probleme, die wir sowieso noch mit diesem Vorher-Nachher-Vergleich haben, das heißt, die unterschiedlichen Erhebungsintervalle etc., mögliche Effekte jahreszeitlicher Art lasse ich jetzt einmal außen vor. Das vielleicht von meiner Seite.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön, Frau Preukschat vom IQWiG. Gibt es weitere Fragen oder überhaupt Fragen? – Letzter Aufruf. – Dann waren die vorbereitenden Tätigkeiten und die Erklärungen heute so umfassend und abschließend, dass es dazu keine weiteren Fragen gibt. Dann hat jetzt der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, im Nachgang zu dem, was heute hier gesprochen wurde, das Schlusswort zu sprechen. Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter(Pfizer): Marstacimab ist, wie gesagt wurde, die erste Therapie, die sowohl für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A als auch mit Hämophilie B eingesetzt werden kann. Aufgrund der einmal wöchentlichen, fixen, gewichtsunabhängigen Dosis über einen vorgefüllten Pen kann die Behandlungslast für die Patienten reduziert und somit die Therapieadhärenz verbessert werden. Insgesamt ist die Wirksamkeit von Marstacimab gleichwertig zu den vorherigen Routineprophylaxen, wobei der Gesamteindruck der Patienten über die Veränderung des Gesundheitszustands unter Marstacimab besser bewertet wird als die Routineprophylaxe. – Vielen Dank. Wir wünschen Ihnen einen schönen Tag.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke, Frau Schmitter. Damit sind wir schon am Ende der Anhörung. Wir werden im Unterausschuss das heute Gesagte noch einmal diskutieren und zu einer abschließenden Bewertung kommen. Ich danke den klinischen Experten, dem pharmazeutischen Unternehmer für die Beteiligung an der Anhörung und wünsche Ihnen ebenfalls einen guten Start in die Woche und eine gute Woche. Damit ist die Anhörung geschlossen. Ich bedanke mich und frohes Schaffen weiterhin. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 10:23 Uhr