



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Concizumab (D-1187 + D-1188)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2025
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hotzy
Frau Dr. Stückemann
Herr Dr. Dr. Bassus
Frau Kiesel

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

Herr Prof. Dr. Eichler
Herr Prof. Dr. Oldenburg

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Klamroth

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH:**

Herr PD Dr. Gromer
Frau Ernst

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

Frau Herrmann
Frau Lade

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit unseren Anhörungen fort und sind jetzt bei einer Anhörung, die sich auf zwei Dossiers bezieht, zum einen auf D-1187 und zum anderen auf D-1188 Concizumab, Hämophilie A mit Faktor-VIII-Inhibitoren und Hämophilie B mit Faktor-IX-Inhibitoren. Wir haben hierzu Dossierbewertungen des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres, die Basis der Anhörung sind, und Stellungnahmen dazu vom pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk, von der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von CSL Behring, von Pfizer Pharma GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk müssten anwesend sein Frau Dr. Hotzy, Frau Dr. Stückemann, Herr Dr. Dr. Bassus und Frau Kiesel, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr Professor Dr. Eichler und Herr Professor Dr. Oldenburg, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Klamroth, für CSL Behring Herr PD Dr. Gromer und Frau Ernst, für Pfizer Pharma Frau Herrmann und Frau Lade sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zu beiden Dossiers einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Novo Nordisk?

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hotzy, Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte. Ich möchte das Novo Nordisk-Team kurz vorstellen: Das sind Herr Dr. Steffen Bassus aus dem Bereich Medical Affairs für seltene Erkrankungen, Frau Dr. Viola Stückemann, Market Access Managerin und verantwortlich für die Dossier-Erstellung, Frau Lisa Kiesel, die die Dossiererstellung unterstützt hat, und mein Name ist Jasmin Hotzy, ich leite das Deutsche Market Access Team von Novo Nordisk.

Die EMA-Zulassung von Concizumab umfasst Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A und Hämophilie B jeweils mit Hemmkörpern. Mittlerweile liegt uns auch die Zulassung für Hämophilie A und B ohne Hemmkörper vor. Die Zulassung basiert auf dem explorer-Studienprogramm mit insgesamt neun klinischen Studien sowie über 400 Patienten und insgesamt 5,2 Prozent deutschen Patienten. Die Ergebnisse sprechen eine klare Sprache. Eine Prophylaxetherapie mit Concizumab schützt zuverlässig vor Blutungen und überzeugt durch ein gutes Sicherheitsprofil. Doch was macht Concizumab zu einem echten Fortschritt in der Hämophilie-Therapie? Um das einordnen zu können, lassen Sie uns kurz über die sogenannten Hemmkörper-Hämophilien sprechen; denn genau darum geht es heute.

Eine Hemmkörper-Hämophilie ist die schwerwiegendste Komplikation, die bei einer Substitution mit Gerinnungsfaktor bei Hämophilie A oder B auftreten kann. Das Immunsystem bildet dabei Hemmkörper, also Antikörper, gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor VIII oder IX. Die Folge: Der zugeführte Gerinnungsfaktor wird in seiner Wirkung gehemmt oder vollständig neutralisiert. Die Blutgerinnung wird erheblich beeinträchtigt und lebensbedrohliche Blutungen können resultieren. Während sich für Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern Emicizumab inzwischen als

Standardprophylaxe etabliert hat, bleibt die Versorgungssituation bei Hämophilie B und Hemmkörpern deutlich herausfordernder. Für diese Patienten gibt es bislang keine wirksame Prophylaxe. Akute Blutungen werden meist mit Bypassing-Präparaten behandelt, die alternative Wege der Gerinnung aktivieren und die klassische Gerinnungskaskade umgehen können.

Genau hier setzt Concizumab mit einem neuen Wirkmechanismus an. Concizumab blockiert gezielt den Tissue Factor Pathway Inhibitor, ein körpereigenes Protein, das reversibel die Blutgerinnung in der frühen Phase hemmt. Nach Inaktivierung wird eine ausreichende Thrombin-Bildung wieder ermöglicht, selbst wenn die Faktoren VIII oder IX fehlen oder durch Hemmkörper blockiert sind. Die Blutung wird also gestoppt. Ein weiterer Vorteil ist: Concizumab wird einmal täglich zu einer beliebigen Tageszeit mit einem gebrauchsfertigen Multidose-Pen subkutan verabreicht. Diese einfache Anwendung erleichtert die Integration in den Alltag für die Patienten erheblich und bedeutet zudem mehr Selbstbestimmung und Lebensqualität.

Kommen wir jetzt zur Hämophilie A mit Hemmkörpern: Für Hämophilie A mit Hemmkörpern wurde Emicizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA benannt. Die eingereichte Studie explorer7 bildet diese zVT nicht ab. Daher lässt sich hier kein evidenzbasierter Zusatznutzen für Concizumab ableiten. Dennoch sehen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der auf die Vorteile einer Concizumab-Prophylaxe zurückzuführen ist. Im Gegensatz zu Emicizumab, dessen Dosierung aufwendig berechnet und individuell vorbereitet werden muss, bietet Concizumab mit dem gebrauchsfertigen Multidose-Pen eine anwenderfreundliche Routineprophylaxe. Für Patienten bedeutet das mehr Sicherheit in der Anwendung und weniger Belastung im Alltag. Das kann entscheidend zur Patientenadhärenz beitragen.

Kommen wir nun zur Hämophilie B mit Hemmkörpern: Hier stellt sich die Situation für die Patienten ganz anders dar. Für diese Patienten war vor Concizumab keine langfristige und wirksame Blutungsprophylaxe verfügbar. Blutungen wurden im Rahmen einer Bedarfsbehandlung therapiert, vor allem mit Bypassing-Präparaten wie Feiba und NovoSeven. Bei der Bestimmung der zVT durch den G-BA führt dieser die Bypassing-Präparate Feiba und NovoSeven sowie Faktor-Präparate auf. Dabei sieht er diese im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie grundsätzlich für eine prophylaktische Anwendung oder eine Bedarfsbehandlung vor.

Wie im Dossier und in unserer Stellungnahme aufgeführt, sehen wir die genannten Präparate jedoch nicht als Option für eine suffiziente Blutungsprophylaxe. Weder Feiba noch NovoSeven sind für die Prophylaxe bei Hämophilie B mit Hemmkörpern zugelassen. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit ist sehr begrenzt, und hinzu kommt eine hohe Therapielast, denn für eine wirksame Prophylaxe benötigt man hier tägliche intravenöse Injektionen, ein Aufwand, der im Alltag für die Patienten kaum umsetzbar ist. Faktor-Präparate stellen nicht nur keine geeignete Option für die Blutungsprophylaxe dar, sondern sind auch im Rahmen der Bedarfsbehandlung nur sehr eingeschränkt einsetzbar. Das hat folgende Gründe: Um eine ausreichend blutungsstillende Wirkung zu erzielen, müssen entsprechend dem Inhibitor-Titer sehr hohe Dosen verabreicht werden. Selbst bei niedrigen Titern ist die Anwendung mit erheblichen Risiken verbunden. Dazu gehören allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie und das Auftreten von nephrotischen Syndromen. Zusätzlich kann es durch den sogenannten Booster-Effekt dazu kommen, dass weitere Hemmkörper gebildet werden und so die Therapie in ihrer Wirksamkeit weiter eingeschränkt wird.

Das heißt, aus unserer Sicht entspricht ausschließlich die Bedarfsbehandlung mit Feiba und NovoSeven dem Therapiestandard. Daher bildet die eingereichte Studie explorer7 eine geeignete Grundlage zur Bewertung des Zusatznutzens von Concizumab ab. Zudem stellen die im Dossier dargestellten Auswertungen für diese Studie die korrekte methodische Herangehensweise dar. Die entspricht dem ITT-Prinzip und berücksichtigt die mit den

Zulassungsbehörden abgestimmte Unterbrechung der Concizumab-Behandlung. Das heißt, die Studie explorer7 kann vollumfänglich zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

An der Stelle möchte ich gerne erwähnen, dass die Studie die erste RCT mit Hb-Patienten mit Inhibitoren ist, die randomisiert und kontrolliert ist. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, Concizumab reduziert die Zahl der Blutungsepisoden im Vergleich zur Bedarfsbehandlung signifikant. Bei 75 Prozent der Patienten konnte sogar eine vollständige Blutungsfreiheit erreicht werden, ein Therapieziel, das mit den bisherigen Ansätzen nicht erreichbar war. Auch hinsichtlich der Sicherheit überzeugt Concizumab. Die Studiendaten zeigen keine signifikanten Nachteile.

Vor diesem Hintergrund leiten wir für Patienten mit Hämophilie B mit Hemmkörpern einen beträchtlichen Zusatznutzen für Concizumab ab. Concizumab ist mehr als nur eine neue Therapieoption, es ist ein echter Meilenstein in der Hämophilieversorgung. Besonders für Patienten mit Hämophilie B und Hemmkörpern, die bislang keine wirksame Prophylaxe hatten, eröffnet sich mit Concizumab erstmals die Möglichkeit einer sicheren, effektiven und alltagstauglichen Blutungsvorbeugung. Zudem überzeugt es durch eine einfache subkutane Anwendung. Das heißt, Concizumab schließt eine therapeutische Lücke und setzt neue Maßstäbe in der Hämophilietherapie. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion und Ihre Fragen und vielen Dank erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Hotzy. – Meine erste Frage geht an die Kliniker: Zum einen würde mich interessieren, wie der aktuelle Behandlungsstandard bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie B und vorliegender Faktorinhibition ist. Wie ist der Stellenwert einer Routineprophylaxe und einer Bedarfsbehandlung als angewendetes Therapieregime bei der Behandlung? Add-on dazu vielleicht auch noch von Ihnen zwei, drei Sätze zu dem, was Frau Hotzy gerade zu der explorer7-Studie gesagt hat. Da ist im Vergleichsarm nur eine Bedarfsbehandlung mit einem Bypassing-Präparat vorgesehen. Sie hat dazu gerade Erläuterungen gegeben, wieso sie das als adäquate Umsetzung der breiteren zVT ansieht. Vielleicht können Sie auch zwei, drei Takte dazu sagen, ob Sie die Einschätzung von Frau Dr. Hotzy teilen, dass man hier mit Blick auf Booster-Effekte etc. pp. tatsächlich einen ausreichenden und validen Komparator gewählt hat. Das wäre die Frage an die Kliniker. Wer möchte antworten? – Herr Wörmann und dann Herr Oldenburg.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur die beiden Einführungssätze. Wir haben hier ein grundsätzlich neues Wirkprinzip. Es geht nicht mehr um Ersatz eines Faktors, wie wir es bisher hatten, sondern es ist analog zu dem, was wir über Marstacimab diskutiert haben. Es geht um eine neue Substanzklasse, nämlich um die Tissue Factor Pathway Inhibitoren. Es läuft auf einen neuen Effekt hinaus, der das Gerinnungsdefizit kompensieren kann, eben außerhalb oder oberhalb der einzelnen Hämophilie-Ursache. Die große Diskussion, die wir untereinander im Vorfeld hatten, ist, dass es sich zwar hier um dasselbe Präparat handelt, aber die Voraussetzungen der Bewertungen in den beiden Verfahren unterschiedlich sind. Konkret ist der kritische Punkt, dass der medizinische Bedarf bei der Hämophilie B größer ist als bei der Hämophilie A. Das sehen Sie an der Vergleichstherapie, die Sie mit festgelegt haben, und das bestimmt, glaube ich, hinterher die Bewertung der verschiedenen Ergebnisse. Das war nur meine Einleitung, und jetzt müssen die Behandler in die Bütt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Oldenburg und Herr Professor Klamroth haben sich gemeldet. Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Bei der Hämophilie B mit Hemmkörpern sind drei therapeutische Alternativen diskutiert worden, Faktor IX-Konzentrat, dann das Bypass-Präparat APCC, was praktisch auch ein Faktor IX-Konzentrat darstellt mit aktivierten Faktorenanteilen und rekombinanter Faktor VII a. Jetzt besteht bei der Hämophilie B mit Hemmkörpern anders als bei der Hämophilie A mit Hemmkörpern das Risiko, dass Patienten allergische Reaktionen gegen die Faktor IX-Antikörperkomplexe bilden. Das ist bei 50 Prozent

der Hämophilie B-Patienten mit Hemmkörper der Fall. Das heißt, dass aufgrund dieser anaphylaktoiden Reaktion theoretisch auch Faktor IX-Konzentrat und das APCC als Alternative, was nicht zugelassen ist, aber trotzdem auch rein medizinisch nicht anwendbar sind.

Der Faktor VII a wäre anwendbar, ist für die Prophylaxe nicht zugelassen und hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 1,5 bis 2 Stunden, und man gibt Faktorenpräparate alle 4 bis 5 Halbwertszeiten. Das heißt, dass es keine praktikable Form der Prophylaxe darstellt, auch wenn dies bei diesen Hemmkörperpatienten mit anaphylaktoider Reaktion versucht wird, sodass man de facto eine Bedarfsbehandlungssituation bei 50 Prozent der Patienten hat. Bei den anderen 50 Prozent könnte man Feiba in der Prophylaxe einsetzen, auch wenn es nicht zugelassen ist. Feiba hat immerhin eine Halbwertszeit von sechs Stunden und könnte mit einer zweimal täglichen Gabe in der Prophylaxe eingesetzt werden. Das heißt, dass die Behandlungssituationen sehr limitiert sind.

Das Concizumab würde eine Prophylaxe ermöglichen, ähnlich wie 2018 bei der Zulassung von Emicizumab bei der Hämophilie A. Das ist eine vergleichbare Situation, nur, dass wir bei der Hämophilie B in den Prophylaxe-Optionen sehr viel eingeschränkter sind, als das bei der Hämophilie A seinerzeit der Fall war. Da gab es eine Zulassung für das APCC für die Prophylaxe. Wenn ich jetzt auf die Studie reflektiere, gibt die Studie die klinische Situation dahin gehend wieder, dass der Vergleichsarm eigentlich die Bedarfsbehandlung ist. Also wir haben eine ähnliche Situation wie 2018 bei der Zulassung von Emicizumab, was den therapeutischen Fortschritt angeht, eigentlich sogar noch sehr viel stärker, weil es bei der Hämophilie B mit Hemmkörpern sehr viel weniger therapeutische Optionen gibt. Es ist in der Tat ein extrem schwieriges zu behandelndes Krankheitsbild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Herr Professor Klamroth, bitte.

Herr Prof. Dr. Klamroth (DGHO): Ich würde das in die Richtung ergänzen wollen, vielleicht etwas einfacher. Die Patienten waren bisher eine vernachlässigte Patientengruppe. Die Hämophilie B ist deutlich seltener als die Hämophilie A, und dann sind diese Hemmkörperpatienten noch deutlich seltener. Wenn man ins deutsche Hämophilie-Register schaut, dann gibt es nicht einmal 15 Patienten mit einer Hämophilie B und einem Hemmkörper. Herr Oldenburg hat schon gesagt, wir hatten bisher theoretisch zwar die Möglichkeit einer Prophylaxe, praktisch war das aber nicht der Fall, sodass wir diese Patienten, wenn man in die Literatur schaut, einem hochaggressiven immunsuppressiven Protokoll unterworfen haben, damit Faktor IX wieder vertragen wird. Wir haben in der Regel eine Kombination aus Rituximab und MMF bekommen, um diese Immunreaktion und die Anaphylaxie zu unterdrücken, um sie mit Faktor IX behandelbar zu machen. Mit den existierenden Präparaten war vorher praktisch keine Prophylaxe möglich. Ich finde schon, dass dieses Medikament bei dieser kleinen Patientengruppe Hämophilie B mit Hemmkörper eine neue Dimension ermöglicht, zum ersten Mal wirklich eine suffiziente. Das zeigt die Studie, bei den behandelten Patienten eine suffiziente Prophylaxe zu ermöglichen. Herr Oldenburg hat auch schon erwähnt, das war damals praktisch analog, als Emicizumab mit der Hemmkörper-Indikation hier in diesem Gremium diskutiert worden ist, dass da ähnlich diese Überlegenheit einer Bedarfsbehandlung festgestellt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Klamroth. – Herr Professor Eichler, danach Frau Groß vom GKV-SV. Herr Eichler, bitte.

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Ich möchte noch einmal die Wertigkeit der explorer7-Studie unterstreichen. Die wurde weltweit durchgeführt. Die Patienten, die da rekrutiert worden sind, Hämophilie B mit Hemmkörper, waren ein signifikanter Anteil aller weltweit vermuteten Hämophilie B-Patienten mit Hemmkörper. Sie sehen also, dass die Attraktivität dieser Studie für die Patienten sehr hoch war, weil es keine Prophylaxe gibt. Es ist also nicht nur ein kleiner Ausschnitt der Patientenpopulation, sondern ein signifikanter Ausschnitt der

weltweiten Patientenpopulation. Der pharmazeutische Unternehmer hat große Anstrengungen unternommen, um diese Studie mit möglichst vielen Patienten mit Hämophilie B mit Hemmkörpern auszustatten, was gelungen ist. Auch das unterstreicht die Wertigkeit der Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Eichler. – Jetzt habe ich Frau Groß vom GKV-SV und Frau Keuntje von der KBV. Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Sie haben schon erläutert, dass eine Routineprophylaxe im Grunde nicht infrage kommt und noch einmal zur Versicherung oder Bestätigung: Ich hätte es jetzt so verstanden, auch nach Ihrer Stellungnahme, dass bei einem niedrigen Antikörpertiter und fehlenden anaphylaktischen Reaktionen theoretisch schon eine Prophylaxe infrage käme. Aber so wie ich sie jetzt verstanden habe, findet es eigentlich in der Praxis nicht statt und es wird generell eine On-Demand-Behandlung gemacht. Das nur zum Verständnis, ob ich das jetzt richtig mitgenommen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Bei einem niedrigtitrigen Antikörper ohne anaphylaktoide Reaktionen – das ist eine sehr seltene Konstellation. In der Regel sind die Antikörper hochtitrig. Da kann man Faktor IX geben und den Antikörper überspielen. Wir sprechen besonders die 50 Prozent der Patienten mit anaphylaktoider Reaktion und die Patienten mit hochtitrigen Antikörpern an. Das sind in dieser Population, würde ich sagen, 80 bis 90 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Klamroth, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Klamroth (DGHO): Ja, ich überblicke das genauso. Ich habe in meiner Karriere fünf Patienten mit Hämophilie B und einem Hemmkörper gehabt. Die waren alle hochtitrig, und bei keinem war bisher eine Prophylaxe möglich, sodass die alle eine ganz intensive Immunsuppression bekommen haben, um diesen Antikörper wieder wegzubekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Keuntje und Frau Bickel. Frau Keuntje, bitte.

Frau Keuntje: Meine Frage ist schon beantwortet. Sie sagten eben, die Regel der Patienten ist hochtitrig, was das Anwendungsgebiet Hämophilie mit Hemmkörpern betrifft. Was mich aber noch interessieren würde, ist, wie häufig sich die Inhibitor-Titer bei den Patienten verändern. Wie relevant ist das für die Therapieentscheidung? Bestimmen Sie die Titer regelmäßig, oder stützen Sie sich in erster Linie auf klinische Kriterien wie Blutungsrate und Ansprechen auf die Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Oldenburg, bitte.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Wenn Sie keinen Faktor IX sehen, dann verringern sich die Hemmkörper, gehen zurück. Wenn der Hemmkörper völlig weg ist, was aber von der Messbarkeitsgrenze her schwierig ist, dann könnte man in so einer Situation – aber es dauert ein bis zwei Jahre, bis die Hemmkörper dann soweit abfallen – bei den Patienten, die keine anaphylaktoiden Reaktionen haben, Faktor IX-Konzentrat einsetzen. Durch die Gedächtniszellen des Immunsystems, werden die Antikörper innerhalb von fünf Tagen neu generiert und sind dann wieder sehr hochtitrig, sodass man ein ganz enges Zeitfenster hätte, wo man bei einer Subgruppe von den Patienten Faktor IX-Konzentrat geben könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Keuntje, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Keuntje: Das ist weitgehend beantwortet. Ansonsten würde ich mich dann noch einmal melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Die Patienten wurden eingeschlossen, die waren schon auf einer Bedarfstherapie mit diesen Präparaten. Letztendlich sind sie darauf eingestellt gewesen. Ist diese ärztliche Entscheidung vorher getroffen worden? Vielleicht auch dazu die Einschätzung der Kliniker: Würde man diese Patienten überhaupt noch auf andere Präparate umstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Eichler, bitte.

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Vielleicht zwei Antworten noch auf die Vorfänger, die Prophylaxe, die man mit Concizumab macht und die dazu führt, dass die Hemmkörper abfallen: Es ist sehr wichtig, dass man bei den Patienten, die keine Anaphylaxie gezeigt haben, noch Faktor IX-Präparate zum Beispiel für operative Eingriffe in petto hat, dass man es dann tatsächlich einsetzen kann, um im Rahmen eines Elektiveingriffs zum Beispiel oder Notfalleingriffs die Hämostase abzusichern, weil die Erfahrungen mit Concizumab bei operativen Eingriffen noch sehr begrenzt sind. Es ist eine Chance, mit Faktor IX zu therapieren, um dann wieder auf die Prophylaxe mit Concizumab umzusteigen.

Jetzt habe ich die zweite Frage vergessen, auf die ich noch antworten sollte oder wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Soll ich sie noch einmal wiederholen? Okay. Hier waren die Patienten eingeschlossen und hatten schon die Bedarfsbehandlung mit diesen Präparaten. Die Frage: Ist davon auszugehen, dass diese ärztliche Entscheidung, die Patienten jetzt auf diese Bedarfsbehandlung einzustellen, schon vorab gestellt worden ist, oder würde man diese noch einmal hinterfragen, dass man dann irgendwie noch einmal umstellt? Die Faktor IX-Präparate haben Sie gerade genannt, dass man das eigentlich dann nicht macht. Aber vielleicht könnten Sie das noch einmal bestätigen. Die Patienten waren schon eingeschlossen und dann mit der Bedarfsbehandlung.

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Das war das Einschlusskriterium für die explorer7-Studie, Bedarfstherapie mit Hämophilie B mit oder ohne Hemmkörper. Die wurden dann randomisiert, entweder weiter in dem Bedarfstherapieplan zu bleiben oder in den Verumarm umzusteigen. Man würde Patienten, die auf eine Prophylaxe mit Concizumab gesetzt worden sind und was gut läuft, wenn der Patient keine Blutung hat, aus ärztlichem Verständnis nicht mehr auf eine Bedarfstherapie umstellen, sondern man würde sie auf der Prophylaxe lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen, Herr Klamroth?

Herr Prof. Dr. Klamroth (DGHO): Die Frage ist: Was würden wir mit den Patienten machen, wenn wir dieses Präparat nicht hätten? Wir wissen, dass die Bedarfstherapie eine ungünstige Therapie ist. Das heißt, bei all diesen Patienten, bei denen wir Bedarfstherapie gemacht haben, haben wir versucht, mit anderen Mitteln eine Prophylaxe herzustellen. Das ist so, und das nennt sich das „Beutel-Protokoll“. Ich denke, dass es Herr Oldenburg und Herr Eichler genauso gemacht haben. Wir haben diese Patienten dann intensiv immunsuppressiv behandelt, um diesen inhibierenden Antikörper wegzubekommen. Das gelingt dann bei gut der Hälfte der Patienten, und dann kann man wieder eine Prophylaxe mit Faktor IX machen. Sie müssen sich vorstellen, das letzte Kind, bei dem wir das gemacht haben, braucht jedes Jahr Rituximab, um diese Immuntoleranz zu erhalten. Diese starke Beeinflussung des Immunsystems ist auf Dauer keine gute Alternative, sodass diese Patienten, wenn wir jetzt ein Präparat zur Verfügung haben, mit dem wir eine funktionierende Prophylaxe machen können, wie die Studie zeigt, sehr viel besser dran wären als in ihrer jetzigen Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klamroth. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Ich habe zwei Fragen zur Studie an den pU. Ich fand es relativ auffällig, dass bei den eigentlich doch recht geringen Zahlen hier trotzdem so wenige der infrage kommenden Patienten in den randomisierten Vergleich eingeschlossen wurden und dass diese nicht randomisierten Arme zusätzlich gelaufen sind. Ich sage einmal, für uns sind die vergleichenden Daten schon interessant. Wo liegt der Mehrwert dieser nicht randomisierten Arme? Das ist die eine Frage. Die andere würde ich dann gerne im Anschluss stellen, wenn das geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Stückemann, bitte.

Frau Dr. Stückemann (Novo Nordisk): Vielen Dank für diese Frage. Es ist zum einen so, dass wir zuerst die Patienten in die randomisierten Arme 1 und 2 eingeschlossen haben. Zum einen ist es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung relativ schwierig, dort Patienten einzuschließen, weshalb dann zu einem bestimmten Zeitpunkt die Randomisierung abgeschlossen war. Zum anderen haben wir noch die Studienarme 3 und 4 in der Studie, um auch anderen Patienten eine Behandlung mit Concizumab zu ermöglichen. In Arm 3 haben wir die Patienten eingeschlossen, die zuvor in unserer explorer4-Studie waren, denen wir auch weiterhin eine Concizumab-Behandlung über die explorer4-Studie hinaus ermöglichen wollten. In Arm 4 haben wir weitere Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt, als die Randomisierung in den Armen 1 und 2 abgeschlossen war, in die Studie hinzugekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Ja, danke, das ist eine Erläuterung. Das nehmen wir so hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darf ich Sie unterbrechen? Frau Nink hat dazu eine Rückfrage, danach können Sie Ihre zweite Frage stellen. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich wollte dazu kurz nachfragen: In dem einen nicht randomisierten Studienarm haben Sie in der Tat eine ganze Reihe von Patienten eingeschlossen, die bereits auf einem prophylaktischen Regime waren. Das waren 15 von 20 Patienten, die dort eingeschlossen wurden, die eine prophylaktische Behandlung mit einem Bypassing-Präparat bekommen haben. Wieso haben Sie prinzipiell in die randomisierte Phase keine Patienten eingeschlossen, die unter einem prophylaktischen Regime waren? Dann hätte man durchaus auch diesen Vergleich anschauen können. Das war, so wie ich das verstehe, eine bewusste Entscheidung für die Studienplanung, dass man sich ausschließlich gegen Bedarfsbehandlung vergleichen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Stückemann, bitte.

Frau Dr. Stückemann (Novo Nordisk): Dazu kann ich gerne noch etwas sagen. Es ist so, dass aus unserer Sicht, wie das eben von den Klinikern ausgeführt wurde, die Bedarfsbehandlung die eigentliche im klinischen Alltag stattfindende Behandlung ist. Wir haben auch in unserer Studie gesehen, dass das, was dort als Prophylaxe bezeichnet wird, eigentlich nicht dem entspricht, was man in Deutschland unter einer suffizienten Prophylaxe verstehen würde. Die Studie wurde weltweit durchgeführt, und das heißt, dass dort teilweise beispielsweise Feiba alle zwei Tage eingesetzt wurde, was aber nicht dem entspricht, was man hier in Deutschland als Prophylaxe durchführen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, Nachfrage?

Frau Nink: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Dann wieder Frau Groß.

Frau Groß: Eine Frage habe ich noch: Mir ist aufgefallen, weil das auch in der Nutzenbewertung des IQWiG erwähnt wurde, dass die Präparate zur On-Demand-Behandlung in der Studie nicht zur Verfügung gestellt wurden. Ist es richtig, dass die On-Demand-Behandlung einfach so von den Patienten weitergeführt wurde, wie sie bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführt wurde? Das heißt, es ist eigentlich keine Studienmedikation gewesen, also keine im klassischen Sinne. Ist das richtig, und gibt es dafür einen Grund oder ist das ein übliches Vorgehen? Das würde mich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wieder Frau Stückemann oder jemand anderes?

Frau Dr. Stückemann (Novo Nordisk): Das würde auch ich beantworten. Es ist so, dass wir die Bedarfsbehandlung nicht finanziert haben, bis auf einzelne Länder, in denen es regulatorisch gefordert wurde, dass wir das tun. Aber in der Breite haben wir diese Medikamente nicht finanziert, um hier kein Verzerrungspotenzial entstehen zu lassen, damit die Patienten wirklich so behandelt werden, wie es im klinischen Alltag außerhalb der Studie auch wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Oldenburg, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH): Ich ziehe meine Wortmeldung zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Eichler hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Ich möchte noch eine Ergänzung zum Studienprotokoll geben: Die Arme 3 und 4, die auch Patienten unter Prophylaxe mit Concizumab beinhalten, sind auf Initiative der Studienärzte implementiert worden. Ich war bei der Studienentwicklung dabei. Das ursprüngliche Protokoll hatte diese Arme nicht vorgesehen, aber wir fanden es unethisch, Patienten mit Hämophilie B und Hemmkörpern, die in der Vorexplorer-Studie inkludiert waren und wo die Prophylaxe funktioniert hat, quasi aus dem Studienprogramm herausfallen zu lassen. Daran sehen Sie auch, wie wertig und wichtig es war, diese Patienten weiter mit Prophylaxe zu versorgen. Dann wurde vom pharmazeutischen Unternehmer entschieden, die weiter im Studienprozess zu belassen, aber nicht in diesen Randomisierungsarmen, sondern in den Armen 3 und 4 aufzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Eichler. – Jetzt habe ich noch Frau Ten Thoren vom IQWiG mit Blick auf die Prüfungsteilnehmer. Bitte schön.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe gerade gesehen, dass sich Frau Nink auch gemeldet hat, wahrscheinlich noch zu dem vorherigen Thema. Soll ich jetzt trotzdem zu den Prüfungsteilnehmern fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie die Prüfungsteilnehmer, dann machen wir mit Frau Nink weiter. Frau Keuntje und Frau Bickel haben sich auch gemeldet

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe eine Frage an den pU zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an deutschen Prüfzentren in dem Kontext. Sie haben angegeben, dass in der Studie explorer8 16 Patientinnen und Patienten bereits an der Studie explorer5 teilgenommen haben und diese deshalb bei der Berechnung der Anzahl der Prüfungsteilnehmer für die Studie explorer8 nicht zu berücksichtigen seien. Können Sie uns dazu ergänzend sagen, wie viele dieser 16 Patientinnen und Patienten an deutschen Prüfzentren behandelt wurden oder andersherum gefragt, wie viele der Patientinnen und Patienten von deutschen Prüfzentren von der Studie explorer5 in die Studie explorer8 übergegangen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen? Wenn Sie die Zahlen nicht greifbar haben, bitte bis Freitag nachreichen.

Frau Kiesel (Novo Nordisk): Wir müssen die Zahlen nachreichen. Was ich im Zuge dessen gerne noch hinzufügen möchte, ist, dass wir die Kritik des IQWiG in der Stellungnahme berücksichtigt haben und auf den Hinweis eingegangen sind, dass wir die Doppelzählung aufgehoben haben. Das heißt, wir haben unsere ursprünglich eingereichte Berechnung revidiert und berücksichtigt, dass wir die Patienten, die bereits in den Phase-II-Studien eingeschlossen waren, nicht dazuzählen. Es gab jeweils die Phase-II-Studie vor der explorer7 und vor der explorer8, die heute nicht Gegenstand sind, aber in der zukünftigen Nutzenbewertung Gegenstand sein werden. Das haben wir herausgerechnet. Damit kommen wir auf 5,2 Prozent deutscher Studienteilnehmer im explorer-Programm. Die genauen Zahlen reichen wir dann gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Ich habe jetzt Frau Nink, Frau Keuntje und Frau Bickel. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich hätte eine Frage zur Studie explorer7 – für alle zum Abholen: Die Studie explorer7 wurde im Oktober 2019 gestartet. Dann wurde sie im März 2020 für sechs Monate aufgrund thromboembolischer Ereignisse unterbrochen. Anschließend wurde sie sozusagen für den Interventionsarm wieder neu gestartet. Im Kontrollarm gab es keine Unterbrechung, sondern die Patienten wurden rekrutiert und unter ihrer Bedarfsbehandlung weiter beobachtet. Dann wurden noch wenige Patienten nach Ende der Unterbrechung in den Kontrollarm rekrutiert. Das heißt, wir haben sieben Patienten, die bereits vor der Unterbrechung in den Kontrollarm aufgenommen wurden, und dann hatten wir noch drei Patienten, die nach der Unterbrechung aufgenommen wurden.

Aus den Angaben in Modul 4 haben wir entnommen, dass die sieben, die vor der Pause eingeschlossen wurden, die 24 Wochen Beobachtung während der Unterbrechung vollständig abgeschlossen haben. Wir waren jetzt durch das, was Sie in ihrer Stellungnahme geschrieben haben, etwas verunsichert, weil Sie dort beschrieben haben, diese sieben wären eine Maximalangabe, und Sie könnten anhand der Unterlagen nicht sagen, ob sie das abgeschlossen hätten. Zwei Patienten wären während der Unterbrechung ausgeschieden. Jetzt kann man sagen, zwei Patienten sind nicht viel, aber wenn wir nur zehn Patienten im Arm haben, sind das natürlich direkt 20 Prozent der Patienten. Daher wäre meine Frage, ob alle diese Patienten, also auch diese zwei, diese 24 Wochen Beobachtung während der Unterbrechung abgeschlossen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Kiesel, bitte.

Frau Kiesel (Novo Nordisk): Wir sind in der Stellungnahme auf den Punkt eingegangen, dass dargestellt worden ist, dass keine Parallelität stattfindet. Wir können aber nicht zu 100 Prozent ausschließen, dass die Patienten nicht parallel gelaufen sind vom Studienarm 1 und 2. Mit den Angaben, die uns vorliegen, können wir nicht quantifizieren, wie viele Patienten von Studienarm 1 mit den neu eingeschlossenen Patienten in Studienarm 2 überlappen. Nichtsdestotrotz können wir sagen, dass wir eine mediane Beobachtungsdauer haben, die weit über die 24 Wochen hinausreicht, sodass wir dementsprechend eine Vergleichbarkeit zwischen den Studienarmen haben. Das ist auch dem geschuldet, dass wir den Clinical Hold hatten, und die Patienten liefen einfach weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, Rückfragen?

Frau Nink: Wenn ich nochmal kurz nachfragen darf: Uns war es wichtig zu wissen, ob die Patienten alle die 24 Wochen abgeschlossen haben, und das ist uns nicht ganz deutlich geworden. Sie haben andererseits bei den Angaben zu den Nebenwirkungen in ihrer Stellungnahme konkretisiert, dass im Kontrollarm keine Beobachtungszeiten aus der Extensionsphase eingeflossen sind, also da, wo die Patienten dann bereits Concizumab bekommen, sondern dass das ausschließlich die Bedarfsbehandlungsdaten sind, sodass wir jetzt besser verstehen können, wie diese Nebenwirkungsdaten zu verstehen sind. Aber was

diese zwei Patienten betrifft, wäre uns daran gelegen zu verstehen, ob die vollständig beobachtet wurden, und ich habe jetzt mitgenommen, dass das so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiesel.

Frau Kiesel (Novo Nordisk): Was wir sagen können, ist, dass wir in die Auswertung auch Patienten einfließen haben lassen, die die 24 Wochen nicht abgeschlossen haben. Das stimmt. Ich möchte aber noch einmal auf die mediane Beobachtungsdauer hinweisen. Die zeigt, dass wir in der Gesamtpopulation auf jeden Fall die 24 Wochen überschreiten. Das heißt, ja, es gibt Patienten, die die 24 Wochen nicht erfüllt haben, aber im Median haben wir die ausreichende Beobachtungsdauer zeigen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, die Frage ist doch nicht beantwortet worden.

Frau Nink: Okay, dann nehme ich jetzt mit, dass das, was Sie im Modul 4 beschrieben haben, nämlich dass alle Patienten die 24 Wochen abgeschlossen haben, so nicht richtig ist und dass es zwei Patienten gibt, bei denen das nicht der Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiesel, so habe ich es auch verstanden.

Frau Kiesel (Novo Nordisk): Wir hatten im Kontrollarm insgesamt fünf Patienten, die die Studie abgebrochen haben. Das waren zwei HBwl-Patienten und ja, das waren die Patienten, die dementsprechend die 24 Wochen nicht erfüllt hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Können Sie Informationen dazu nachreichen, wie viele Patienten abgebrochen haben und wie lange diese Beobachtungszeiten für diese Patienten waren?

Frau Kiesel (Novo Nordisk): Die Antwort, wie viele abgebrochen haben, kann ich Ihnen jetzt schon geben. Wir hatten im Kontrollarm insgesamt 19 Patienten, wenn wir die Gesamtpopulation HAwI und HBwl betrachten. Wir reden aber jetzt vor allen Dingen von den HBwl-Patienten. Da waren es wirklich nur die zwei Patienten. Bezüglich der exakten Beobachtungsdauer müssen wir nachschauen. Das Detail haben wir gerade nicht parat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, acht haben die volle Zeit und die zwei sind vorher raus. Okay. Dann bekommen wir das noch.

Frau Keuntje: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, und zwar geht es um die Unterbrechung der Studie aufgrund der thromboembolischen Ereignisse. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass Sie die Dosierung zur Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen als kritisch erachten. Ich konnte nicht so ganz einordnen, wie das zu verstehen ist. Könnten Sie dazu vielleicht noch ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eichler, bitte.

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Die Patienten, die in der explorer8- und explorer7-Studie thromboembolische Ereignisse hatten, sind separat ausgewertet und diese Auswertung ist publiziert worden. Es ging darum, dass alle diese Patienten zusätzliche Risiken für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse hatten, also venöser Thrombosen und zusätzlich zu Concizumab hohe Dosen Faktor VIII oder Faktor IX substituiert worden sind. Wenn Sie also den extrinsischen Pathway über die Inhibition von TFBI öffnen und dann auch noch den extrinsischen Pathway über Faktor VIII- oder Faktor IX-Substitution mit hohen Dosen substituieren, kann es zu einer überschießenden Thrombinbildung kommen. Deshalb wurde dann festgelegt, dass es, wenn ein Patient unter Concizumab eine Blutung hat und mit einem Faktor VIII- oder Faktor IX-Präparat behandelt werden muss, die niedrigste zugelassene Dosis eingesetzt werden soll, um diese Blutung zu behandeln, das heißt, nicht eine beliebig hohe Dosis Faktor VIII oder Faktor IX, sondern die niedrigste zugelassene. Das ist Teil dieser Risk Mitigation Procedure, die in der Studie nach Analyse der auffälligen Fälle definiert worden ist und von den Behörden auch so akzeptiert wurde. Das führte dazu, dass die Studie wieder aufgenommen werden konnte. Also sprich: zu hohe Dosen Faktor VIII und

Faktor IX können das thromboembolische Risiko bei Concizumab-Patienten erhöhen, was theoretisch absolut nachvollziehbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Eichler. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur kurz: Herr Eichler hat das perfekt erklärt. Uns geht darum: Das Wort „kritisch“ verwenden wir in zwei Kontexten. Hier bezog es sich auf die Patienten selbst – das ist das, was Herr Eichler gesagt hat – und nicht auf das Verfahren insgesamt. Deshalb haben Sie wahrscheinlich so sensibel reagiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Keuntje.

Frau Keuntje: Das ist für mich jetzt beantwortet. Ich danke Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Mir ging es auch um diese thromboembolischen Ereignisse. Weil Sie bei diesen niedrigen Dosen Faktor VIII und Faktor IX besondere Vorsicht walten lassen, ist diese Problematik oder dieses Risiko für die thromboembolischen Ereignisse reduziert. Ist das richtig? Oder gibt es noch weitere Sachen? Ich meine, Sie wenden das Präparat jetzt schon ein bisschen an. Haben Sie da noch weitere Risikofaktoren entdeckt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eichler hat sich wieder gemeldet. Herr Dr. Bassus, ich habe Sie gerade gesehen. Sie sind danach an der Reihe. Herr Eichler, bitte.

Herr Prof. Dr. Eichler (GTH): Nachdem die Studien wieder aufgenommen wurden, traten keine neuen thromboembolischen Ereignisse auf. Das heißt, diese risikominimierenden Maßnahmen haben tatsächlich gegriffen. Aber vielleicht noch eine grundsätzliche Antwort auf Ihre Frage: Mit dem Einsatz von TFPI-Inhibitoren gelingt es, das Thrombin-Generierungspotenzial der Patienten in Richtung normal zu bewegen. Gemessen wurde das in der Studie exploratorisch an dem Peak-Thrombin. Es ist Surrogatparameter, um zu messen, wie hoch die Thrombin-Generierung im Patientenplasma ist. Wenn Sie einen Patienten in Richtung Normalisierung der Thrombin-Generierung bringen, dann kommen Sie auch in den Bereich des Normalen, nämlich der Möglichkeit der Entwicklung von thromboembolischen Komplikationen. Wir haben also hier einen Effekt einer sehr effektiven Therapie zur Prophylaxe der Hämophilie, dass Sie durch eine Normalisierung der Thrombinbildung auch thromboembolische Ereignisse generieren können, wenn entsprechende Risikofaktoren vorhanden sind und wenn Sie zum Beispiel auch noch Faktor VIII oder Faktor IX substituieren. Dass so etwas passiert, ist eigentlich ein Hinweis darauf, wie effektiv die Prophylaxe mit Concizumab in diesem Studienprogramm tatsächlich gewesen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Eichler. – Frau Bickel, zufrieden?

Frau Bickel: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Bassus vom pU, bitte.

Herr Dr. Dr. Bassus (Novo Nordisk): Ich möchte kurz ergänzen: Zur Risikominimierung wurde nach vier Wochen ein Plasmaspiegel von Concizumab gemessen. Wenn der in einem bestimmten Bereich war, war es in Ordnung. Wenn er in einem Bereich unter 200 Nanomol pro Milliliter lag, musste die Dosis erhöht werden, und wenn er im Bereich über 4.000 Nanomol pro Milliliter war, musste er niedrig werden. Dadurch wurde sichergestellt, dass jeder Patient in einem Bereich ist, der wirksam ist und ein gutes Sicherheitsprofil hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bassus. – Ich habe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich Ihnen, ich vermute, Sie machen das wieder, Frau Dr. Hotzy, das Wort geben, um ein kurzes Zwischenfazit oder Resümee zu ziehen. Bitte schön.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Erst einmal vielen Dank an alle Beteiligten. Ich würde sagen, nach der heutigen Diskussion lässt sich eines mit großer Klarheit feststellen: Concizumab bietet eine neue und dringend benötigte Option in der Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie, insbesondere für die Patienten mit Hämophilie B und Hemmkörpern, die bislang ohne wirksame Prophylaxe auskommen mussten. Die Daten unserer Studie explorer7 zeigen eindrucksvoll, dass Concizumab die Zahl der Blutungsepisoden signifikant reduziert und in vielen Fällen sogar Blutungsfreiheit ermöglicht. Gleichzeitig überzeugt das Sicherheitsprofil.

Im Rahmen der Nutzenbewertung ist die zweckmäßige Vergleichstherapie immer ein zentraler Aspekt. Darüber haben wir heute auch viel diskutiert. Ich möchte noch einmal betonen, dass Feiba und NovoSeven Faktorpräparate für Patienten mit Hämophilie B und Hemmkörper keine suffiziente Blutungsprophylaxe darstellen. Die Evidenzlage ist sehr schwach, die Therapielast hoch und die Risiken, die damit verbunden sind, sind auch nicht zu vernachlässigen.

Concizumab bietet hingegen eine subkutane, einmal tägliche Anwendung mit einem gebrauchsfertigen Pen und ermöglicht dabei eine wirksame und sichere Blutungsprophylaxe und zusätzlich eine moderne und patientenzentrierte Versorgung. Das heißt, zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir mit Concizumab erstmals die Möglichkeit haben, Patienten mit Hämophilie B und Hemmkörpern wirksam, sicher und alltagstauglich vor Blutungen zu schützen. Concizumab bringt einen innovativen Therapieansatz in der Hämophiliebehandlung, der das Potenzial hat, die Versorgung nachhaltig zu verbessern. – Ich würde sagen, vielen Dank für die konstruktive Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit und einen wunderschönen Tag noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, das wünschen wir Ihnen auch, Frau Hotzy, und Ihrem Team. Herzlichen Dank auch an die Kliniker, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu diskutieren haben. Damit schließe ich diese Anhörung. Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr