

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Caplacizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Februar 2019
von 15.56 Uhr bis 17.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Emmermann

Herr Dr. Jeglitsch

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Frau Gilbert

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Bommer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Menne

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Dietrich

Frau Dr. Garbe

Herr Dr. Kienitz

Herr Wolf

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH):**

Herr Prof. Dr. Feldkamp

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.56 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir befinden uns im Verfahren der frühen Nutzenbewertung für Caplacizumab, ein Orphan. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 2. Januar 2019, zu der Stellungnahmen eingegangen sind zum einen von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, dann von Herrn Professor Dr. Wörmann für die DGHO, von Herrn Dr. von Auer für die Universitätsmedizin Mainz, von Herrn Professor Dr. Feldkamp, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, von Herrn Professor Dr. Heyne, Uniklinik Tübingen, von Herrn Professor Dr. Hausberg, Städtisches Klinikum Karlsruhe, von Herrn Professor Dr. Menne und Herrn Professor Dr. Haller, Medizinische Hochschule Hannover, von Alexion Pharma Germany GmbH, von Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, vom BPI und vom vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Sanofi begrüße ich Herrn Dr. Dietrich, Frau Dr. Garbe, Herrn Dr. Kienitz und Herrn Wolf, für das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Herrn Professor Dr. Feldkamp, Herrn Professor Dr. Menne von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herrn Professor Dr. Wörmann und Herrn Professor Dr. Bommer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, für Alexion Frau Emmermann und Herrn Dr. Jeglitsch, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herrn Anton und Frau Gilbert, für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wir führen Wortprotokoll. Deswegen bitte ich alle Teilnehmer darum, bei Worterteilung das Mikrofon zu benutzen und ihren Namen zu nennen, damit wir das protokollieren können.

Ich gebe nun dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die sich nach der Nutzenbewertung durch den G-BA ergeben haben. Danach beginnen wir mit der Fragerunde. Wer möchte anfangen? – Bitte schön, Frau Garbe.

Frau Dr. Garbe (Sanofi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Begrüßung und für die Gelegenheit, mit Ihnen über die Nutzenbewertung zu Caplacizumab in der Indikation erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura sprechen zu können. Bevor ich auf das Produkt eingehe, würde ich Ihnen gerne meine Kollegen vorstellen. Herr Dr. Kienitz war federführend für die Erstellung des Dossiers verantwortlich. Herr Wolf und Herr Dr. Dietrich sind verantwortlich für den Bereich Medizin. Ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Wir sprechen heute über die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und Caplacizumab, eine neue Behandlungsform dieser Erkrankung. Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, kurz: aTTP, ist eine äußerst seltene Erkrankung. Ursächlich hierfür sind Autoantikörper gegen die Protease ADAMTS13, die zum Beispiel nach einem Infekt oder nach einer Schwangerschaft gebildet werden können. Diese Autoantikörper verhindern die Spaltung des sogenannten ultralangen von-Willebrand-Multimers, sodass sich an dieses Multimer ungehindert Thrombozyten anheften können. Dies führt zu der für die aTTP charakteristische Thrombozytopenie. Im Ergebnis folgt daraus eine Mikrothrombenbildung in den Arteriolen und Kapillaren von Organen, was zu Organschädigungen bis hin zu Organversagen und letztlich zum Tod führt. Unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90 Prozent. Die aTTP ist also immer eine akut lebensbedrohliche Erkrankung.

Eine Therapierefraktärität entwickelt sich bei circa einem von sechs Patienten und ist durch die Thrombozytenzahl charakterisiert, die entweder nicht oder nur sehr langsam steigt. Refraktärität ist immer mit einer schlechten Prognose verbunden, da die Mikrothrombenbildung weiter anhält, und erfordert daher immer eine Eskalation der Therapie. Derzeitige Therapien in der akuten Phase der aTTP sind die Plasmapherese und die Immunsuppression. Mit dem Plasmaaustausch wird zum einen funktionelle ADAMTS13-Protease wieder zugeführt, zum anderen werden die Autoantikörper und die von-Willebrand-Faktoren entfernt. Darüber hinaus werden die Patienten mit Immunsuppression behandelt, um die Aktivität der Autoantikörper zu unterbinden.

Mit Caplacizumab steht jetzt erstmals eine medikamentöse Behandlungsoption zur Verfügung. Caplacizumab bindet an den von-Willebrand-Faktor und hemmt dessen Wechselwirkung mit den Thrombozyten. Dadurch wird die organschadigende Mikrothrombenbildung verhindert. Somit tritt die Wirkung von Caplacizumab unmittelbar ein. Es schützt die Patienten vor einer weiteren Mikrothrombenbildung. In der Zwischenzeit kann der zugrundeliegende Autoimmunprozess durch Immunsuppressiva oder den Plasmaaustausch behandelt werden.

Angesichts dieser positiven Effekte hinsichtlich seiner Wirksamkeit – insbesondere in den Endpunkten Mortalität, Hospitalisierung bzw. Tage auf der Intensivstation, Exazerbation und Refraktärität – sowie des beherrschbaren Nebenwirkungsprofils stellt Caplacizumab für die betroffenen Patienten einen erheblichen Therapiefortschritt dar, der in der Indikation der aTTP dringend benötigt wird.

So viel zunächst als einleitende Worte von unserer Seite. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gern für die Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Garbe. – Erste Frage an die Kliniker: Wir haben gerade gehört, dass Exazerbation zur Operationalisierung der Endpunkte für Sie ganz wichtig und relevant ist. Die Endpunkte Exazerbationen und Rückfälle wurden alleinig über die Thrombozytopenie ohne Grenzwert für die Thrombozytenzahl operationalisiert. Das ist von den Klinikern in den Stellungnahmen als *lege artis* bezeichnet worden; Sie haben das in den Stellungnahmen unterstützt. Gleichzeitig wurden jedoch abweichende Definitionen für diese Endpunkte zitiert, unter anderem Grenzwerte für die Thrombozytenzahl. Ich verstehe nicht, dass in den Stellungnahmen gesagt wird: Es gibt zwar Grenzwerte, die zum Beispiel in der Literatur verwendet werden, aber für die Operationalisierung der Endpunkte sind diese Grenzwerte nicht relevant. – Könnte mir das jemand erklären? Wer möchte? – Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Das ist so: Im klinischen Alltag geht es vor allen Dingen um den relativen Abfall der Thrombozytenzahl. Wenn wir einen Patienten mit schwerer TTP behandeln, dann liegt seine Thrombozytenzahl bei 5.000 bis 10.000 Thrombozyten. Den müssen wir behandeln, sodass die Thrombozytenzahl ansteigt. Bekommt der Patient wieder einen relevanten Abfall – das heißt, nachdem seine Thrombozytenzahl mit einer Therapie zufriedenstellend zum Beispiel auf 70.000 Thrombozyten angestiegen ist, fällt sie von 70.000 auf 30.000 Thrombozyten wieder ab –, wäre das für uns ein Zeichen, dass die TTP wieder aktiv ist. Der relative Verlust der Thrombozyten ist für uns der klinische Parameter, an dem wir die Therapie steuern.

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

Frau Conrad: Ich habe dazu Anschlussfragen. Einerseits ganz allgemein: Warum ist es bei dem Krankheitsbild so schwierig, die klinische Symptomatik von diesen Menschen, denen es offensichtlich sehr schlecht geht, über Endpunkte abzubilden? Und – das zielt in die gleiche Richtung –: Warum ist

dieser relative Abfall nicht so zu operationalisieren, dass er für eine Studie einheitliche Vergleichsmöglichkeiten bietet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Es kann auch sein, dass ein Patient von 300.000 auf 160.000 Thrombozyten abfällt. Das ist noch ein Normbefund. Trotzdem wäre das für uns schon ein Alarmsignal hinsichtlich der Aktivitätssteigerung. Es ist in der Tat sehr schwierig abzubilden. Eine Möglichkeit wäre zum Beispiel, es an einem Abfall um 25 Prozent festzumachen. Aber dann haben wir in sehr niedrigen Bereichen das Problem, dass das nicht richtig abgebildet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Conrad.

Frau Conrad: Ich hatte insgesamt die Frage gestellt, warum es so schwierig ist – sowohl zu Beginn der Studie wie auch im Verlauf –, die hochdramatische klinische Symptomatik der Patienten über andere Werte als Thrombozyten oder weitere Laborparameter abzubilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Professor Menne.

Herr Prof. Dr. Menne (MHH): Ich möchte ganz kurz etwas zur Neurologie sagen. Das Problem ist, dass es häufig eine neurologische Präsentation ist, die sehr unterschiedlich ausfällt: Bei manchen ist es ein Schlaganfall, bei manchen ist es nur ein Verwirrtheitszustand oder dass man nicht richtig antworten kann. Die neurologische Präsentation ist fluktuierend, das heißt, sie kann sich innerhalb von Stunden verbessern aber auch verschlechtern, wodurch es schwierig ist, das genau zu bestimmen. Man kann sagen: Der Patient weist neurologische Symptome auf. Aber dann zu sagen: „Das beendet das“, ist immer auch etwas sehr subjektiv Objektives, was mit der Interaktion zwischen Arzt und Patient zu tun hat. Das ist gerade in der Neurologie schwierig, da wir dazu keinen Wert erheben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zuerst der Disclaimer: Das ist eine sehr seltene Krankheit. Es ist die zweite randomisierte Studie seit 30 Jahren. – Wir haben bisher im Hinblick auf den Abfall der Thrombozytenzahl keinen prädiktiven Wert festlegen können, der besagt: Ein Abfall um 40 Prozent oder um 25 Prozent ist kritisch. – Wir hätten das gerne, aber wir sind hier nicht so weit wie bei anderen Krankheiten. Mit solchen Studien werden Standards definiert. Aber es gibt diese Werte vorher einfach nicht, da es bisher keinen Grund zur Standardisierung gab, weil es zu wenig Patienten gibt.

Zu dem kritischen Punkt, den Sie angesprochen haben, kann ich Ihnen sagen: Wir warten nicht darauf, dass der Patient im Koma liegt, damit er die Kriterien der TTP-Behandlungsbedürftigkeit erfüllt. Stattdessen wird behandelt, wenn die Thrombozytenzahl des Patienten – viele haben eine bekannte TTP – abfällt. Es wird nicht gewartet, bis sich eine Neurologie oder ein thromboembolisches Ereignis entwickelt.

Wir haben in unserer Stellungnahme, glaube ich, sehr deutlich gemacht: Wir sind mit dem Endpunkt Thrombozytopenie nicht glücklich. Wir verstehen das. Die Ergebnisse sind zwar signifikant, aber nicht der Hauptpunkt. Wichtig für den Endpunkt so einer Studie ist das ereignisfreie Überleben; das war der sekundäre Endpunkt dieser Studie. Thromboembolische Ereignisse und Tod oder Rezidiv wären der klinisch harte Endpunkt.

Aber das beantwortet nicht Ihre Frage, wann wir eine Therapie einleiten. Zwar ist der Thrombozytenabfall relevant, aber es gibt bisher keine Studie, die besagt: Das ist eine relevante Grenze, ab der es behandelt werden muss oder nicht.

Ich muss hinzufügen – Herr Menne war so nett, sich zurückzuhalten –: Mit ADAMTS13 haben wir einen zweiten Marker, den wir uns anschauen. Es gibt auch einen Zeromarker, der die Aktivität der Krankheit anfasst. Wir sind nicht alleine auf die Thrombozytenzahl angewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bommer.

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Letztlich ist es so, dass es durch die hochvariable Klinik der Patienten extrem schwierig ist, klinisch Parameter zu definieren. Die Thrombozyten sind ein messbarer Wert, den man einfach festlegen kann, weshalb er bisher immer herangezogen wurde. Aber die Thrombozytenzahl kann sich innerhalb von Stunden ändern. Sie machen ja keine Dauermessung der Blutplättchen, sondern Sie messen die Blutplättchen bei diesen Patienten in der Regel einmal pro Tag in der akuten Phase bzw. einmal pro Woche oder alle zwei, drei Wochen in der chronischen Phase oder in der Nachbehandlungsphase. Wenn sich der Thrombozytenwert im Vergleich zum vorhergehenden Wert signifikant verändert, also um die Hälfte abfällt, dann wissen Sie: Da tut sich wieder etwas, die Aktivität nimmt zu. Dann müssen Sie therapieren.

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

Herr Dr. Kulig: Ich habe dazu eine Nachfrage und dann eine weitere zu den neurologischen Symptomen. Sie sagen, dass die Thrombozytenzahl relativ variabel sein kann. Sie vergleichen den vorherigen Messwert mit einem möglichen Abfall. Aber wenn der Wert sehr variabel ist, wie reliabel ist dann der Vergleich? Ist das ein Zufallsbefund, dass er um 25 Prozent abgefallen ist? Könnte es bei der nächsten Messung einen Abfall um 50 Prozent oder gar keinen Abfall geben? Ich frage aufgrund der Variabilität.

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Bei der Variabilität handelt es sich um eine interindividuelle Variabilität, aber in der Regel nicht um eine intraindividuelle Variabilität. Das heißt, wenn man sich am selben Individuum im Verlauf Thrombozytenzahlen anschaut, die sich verändern, dann ist das immer ein Signal dafür, dass die Erkrankung aktiv wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Menne.

Herr Prof. Dr. Menne (MHH): Bisher – es wurde eben schon erwähnt – haben wir uns hauptsächlich nach der Thrombozytenzahl gerichtet. Es gibt natürlich auch die LDH, aber die Thrombozyten sind der am schnellsten zu messende Parameter. Gerade in der akuten Phase – in der Phase, wenn die Patienten richtig krank sind – ist das ein ganz wichtiger Parameter, der uns zeigt, ob die Krankheit aktiv ist.

Allerdings gibt es bei den ADAMTS13-Werten neue Entwicklungen. Wir haben in Zukunft die Möglichkeit, die ADAMTS13-Aktivität innerhalb von vier Stunden zu bestimmen. Damit werden wir auch die Möglichkeit haben, zu sehen: Ist die Erkrankung denn auch weg? Denn die Thrombozytenzahl gibt uns nur Auskunft über die Aktivität. Ob die Erkrankung weg ist, sehen wir erst in dem Augenblick, wo die ADAMTS13-Aktivität ansteigt. Die Erfahrung zeigt: Wenn die Aktivität erst einmal bei 10 Prozent liegt, entwickelt eigentlich keiner eine TTP, weil man dann genügend ADAMTS13-Aktivität im Blut hat, um keine Erkrankung zu bekommen. Das heißt, der ADAMTS13-Wert wird uns in Zukunft

helfen, früher zu sagen: Ist der Patient wirklich in der Remission, oder besteht noch eine Krankheitsaktivität?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Ich wollte noch etwas zu der Neurologie sagen, weil das ein wichtiger Parameter ist. Die Neurologie determiniert leider nicht die akute Sterblichkeit. Für uns ist wichtig: Wie schnell verstirbt der Patient? Wie schnell müssen wir handeln? Können wir das verhindern? Das ist für uns in dieser Phase entscheidend. Es wäre schön, wenn man aufgrund der Neurologie sagen könnte: Je schwerer neurologisch krank der Patient ist, umso eher verstirbt der Patient. – Das ist überhaupt nicht der Fall. Es gibt Patienten, die einfach nur nicht rechnen können – die haben eine isolierte Störung – und eine TTP haben. Es gibt Patienten, die im Koma liegen, bei denen man aber trotzdem noch Zeit hat, eine Plasmapherese einzuleiten. Die kann man retten. Es gibt Patienten, die nur sehr leicht neurologisch eingeschränkt sind und trotzdem nach zwei, drei Stunden im kardiogenen Schock versterben. Das heißt, die Neurologie ist sehr variabel und gibt uns leider keinen Hinweis auf die akute Sterblichkeit. Ein solcher Hinweis wäre für uns Kliniker natürlich das Allerwichtigste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Meine zweite Frage bezog sich ja auf die neurologischen Symptome. Herr Wörmann, Sie hatten gesagt: Wir warten nicht, bis die Patienten stärkere Symptome bekommen. – Auch wenn wir nach diesen härteren Endpunkten fragen, ist nicht beabsichtigt, dass so lange gewartet werden soll. Trotzdem – Sie haben eingangs beschrieben, dass es ein Krankheitsbild ist, das sich sehr stark in Symptomen zeigt – ist doch die Frage wichtig: Kann dieses neue Arzneimittel im Vergleich zur bisherigen Behandlung oder zum Placebo eine Verminderung dieser Symptome erreichen? Ich denke, dass nicht nur das Überleben wichtig ist, sondern auch neurologische Symptome zählen. Ich weiß nicht, ob die starken Symptome schnell und gut reversibel sind oder ob sie möglicherweise bleibende Schäden verursachen. Natürlich steht das Überleben an erster Stelle. Aber neurologische oder andere Symptome dieser Erkrankung als Endpunkte sind meiner Meinung nach ebenfalls wichtig. Uns hat etwas gewundert, dass Sie als pU neurologische Symptome gar nicht als patientenrelevant eingestuft haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Menne, bitte.

Herr Prof. Dr. Menne (MHH): Wir haben in Hannover im Dezember drei Patienten behandelt, die alle eine Neurologie aufwiesen. Der Karlsruher Kollege Hausberg hatte vier Patienten von Oktober bis Dezember. Die hatte man nach der Zulassung mit dem Medikament behandelt. Diese Patienten mit neurologischen Symptomen haben alle schnell auf die Therapie reagiert. Dort haben wir innerhalb von zwei bis drei Tagen eine komplette Normalisierung der Thrombozytenzahl gesehen. Unser Eindruck war – soweit man es bei drei Patienten sagen kann –, dass sie sehr schnell auf das Medikament reagiert haben.

Im Moment müssen wir jeden Patienten 30 Tage nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs behandeln. Das ist, glaube ich, so nicht der Fall. Es wird Patienten geben, die wir kürzer behandeln können, und Patienten, die wir länger behandeln können. Da müssen wir noch Erfahrungen sammeln. Weil alle Studien auf 30 Tage, manche sogar auf 60 Tage ausgelegt waren, werden wir da, glaube ich, eine größere Variabilität erleben. De facto haben wir bei zwei dieser drei Patienten die Therapie schon vor Tag 30 beenden können, weil sie so schnell darauf reagiert hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur kurz auf den methodischen Einwand eingehen. Es ist nicht einfach, Patienten mit schwerer neurologischer Symptomatik in eine randomisierte Studie einzubringen. Das ist sicher eine Selektion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Conrad auf der Liste.

Frau Conrad: Ich habe die Frage, wie wir uns das im klinischen Alltag genau vorzustellen haben. Wie wird die Entscheidung gefällt, dass eine Plasmapherese begonnen oder wieder aufgenommen wird – die Wiederaufnahme ist ja ebenfalls ein Endpunkt? Es gibt die Thrombozytenzahl; wir haben diskutiert, dass das zwar ein schwieriger, aber der gängige Parameter ist. Gibt es noch andere Kriterien dafür? Wir hatten in der Nutzenbewertung bereits adressiert, dass nicht gut abgebildet ist, wie die Entscheidung getroffen wird. Ich stelle mir vor, dass sich die Menschen, die in die Klinik kommen, nicht kurz vor dem Koma befinden, sondern eine andere Symptomatik aufweisen. Es ist die Frage, wie sich das im klinischen Alltag gestaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bommer.

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Schlussendlich ist die Klinik der Patienten hoch variabel. Es gibt tatsächlich Patienten, die im Koma in die Klinik kommen, zunächst in der Neurologie landen und als Schlaganfall diagnostiziert werden. Erst im Nachgang wird die Diagnose aTTP gestellt.

Die Symptome müssen nicht neurologischer Art sein. Ein großes Problem ist, dass die kardiale Funktion, also die Herzfunktionsleistung, bei diesen Patienten durch Minderdurchblutung des Herzens relevant geschädigt sein kann. Da ist zum Beispiel das Troponin ein Parameter, den man heranzieht. Zusätzlich verwendet man Dinge wie die LDH, die durch die Plasmapherese aber häufig nicht gut verwertbar ist, und die Thrombozytenzahlen, um zu entscheiden, wie die Therapie weitergeführt wird.

Ich glaube, das Allerwichtigste ist: Man muss verstehen, dass die aTTP eine Multisystemerkrankung ist, die nicht nur die Thrombozyten betrifft, nicht nur die Neurologie verursacht, sondern auch alle anderen Mikrostromorgane betreffen kann. Das kann bis zu Sehstörungen durch Augenvenen- und Augenarterienverschlüsse gehen, das kann Niereninsuffizienz bewirken. Eine der wichtigsten Todesursachen ist die kardiale Pumpfunktion, also die Herzleistung, die bei diesen Patienten durch Minderdurchblutung ein infarktähnliches Symptom bildet, das aber nicht durch eine übliche Infarkttherapie behandelt werden kann.

Wer selbst solche Patienten betreut hat, weiß, dass es der Summe dieser Parameter bedarf, die aus Klinik, Labor und Beobachtung des Verlaufes heraus abgebildet werden müssen, um Entscheidungen zu treffen. Wir wünschen uns alle einen Parameter, der uns sagt: Jetzt müssen wir loslegen. – Das kann die ADAMTS13 möglicherweise werden. Aber im klinischen Alltag steht der ADAMTS13-Wert nur in wenigen Laboren innerhalb von wenigen Stunden zur Verfügung, weil der Parameter nur wenige Mal im Jahr – vielleicht 20, 25 Mal im Jahr – im Labor bestimmt werden muss. Da es selbst in großen Kliniken nicht viel mehr Patienten gibt, steht dieser Parameter in den allermeisten Kliniken bisher nicht sofort, innerhalb von zwei Stunden, zur Verfügung, sondern nur in einigen wenigen Fällen. ADAMTS13 mag vielleicht in Zukunft ein Parameter sein, an dem man sich orientieren kann, aber bisher sind wir auf die anderen Parameter angewiesen.

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

Frau Dr. Müller: Meine Frage ging in ähnliche Richtung, ist aber noch etwas pointierter: Um Patienten in eine Studie einzuschließen, muss man die Diagnose kennen; man muss wissen, dass sie diese Erkrankung haben. Warten Sie bei solchen Patienten, bis ischämische Komplikationen auftreten, die man messen könnte – zum Beispiel Myokardinfarkt, Schlaganfall oder die Darmischämie mit den entsprechenden Symptomen –, oder reagieren Sie vorher, um das zu verhindern?

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Schlussendlich reagiert man natürlich vorher, um das zu verhindern, wenn die klinischen Parameter, die zur Verfügung stehen, ein hartes Indiz dafür bieten. Der wichtigste Parameter bei Diagnosestellung ist die Thrombozytenzahl, die in aller Regel niedrig ist, manchmal sogar extrem niedrig zwischen 0 und 10.000 Thrombozyten. Aber es gibt auch eine ganze Reihe von anderen Parametern, die man heranzieht, zum Beispiel die Laktatdehydrogenase oder die Begutachtung eines Blutausriches. Das ist etwas, was in unseren Kliniken in der Regel innerhalb von einer halben Stunde gemacht werden kann.

Wie gesagt: Bis wir einen verlässlichen Test der ADAMTS13 haben, um die Diagnose sicherzustellen, wird es in vielen Kliniken noch eine ganze Weile dauern. Die Kliniken, die sich schwerpunktmäßig mit dieser Erkrankung beschäftigen, werden das sehr bald etabliert haben und haben es zum Teil schon etabliert. Aber wir warten nicht, bis die Patienten kränker als nötig werden, um die Behandlung zu beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Zusammengefasst: Sie reagieren anhand von verschiedenen Laborparametern – Thrombozyten, LDH, Troponin, in Zukunft vielleicht auch ADAMTS13 – und warten nicht, bis die klinische Symptomatik auftaucht, weil es dann eigentlich zu spät wäre. Kann man das so zusammenfassen?

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Ja, natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da sind wir wieder bei Herrn Wörmann: Wir warten nicht, bis die Patienten im Koma liegen. Herr Wörmann hat das kurz und knapp vor einer halben Stunde schon ausgesprochen. Das können wir dann so protokollieren. – Jetzt ist Frau Holtkamp an der Reihe.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Rückfrage zu der ADAMTS13: Die interferiert offenbar mit dem Plasmaaustausch. Das heißt, in der frühen Phase wäre sie nicht so aussagekräftig. Richtig?

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Sobald Sie eine Plasmatherapie initiiert haben, ist sie nicht mehr aussagefähig, zumindest für die Primärdiagnose. Das heißt: Wenn Sie eine ADAMTS13-Messung zur Initiierung der Behandlung heranziehen wollen, müssen Sie dafür sorgen, dass der Patient vor der Blutabnahme keine Plasmatherapie erhalten hat. Ansonsten können Sie den Wert nur noch eingeschränkt verwerten. Im Verlauf ist es aber so, dass der ADAMTS13-Wert durch die therapeutischen Maßnahmen ansteigen soll – das ist das Ziel –, sodass man den Therapieerfolg daran messen und ein mögliches drohendes Rezidiv vorhersehen kann. Die erste ADAMTS13-Messung wird – so ist die Grundregel in den allermeisten Kliniken, die ich kenne, so auch in meiner – zu einem Zeitpunkt gemacht, an dem der Patient keine Plasmaprodukte, keine Bluttransfusionen erhalten hat, damit der Wert möglichst unberührt von irgendwelchen Einflüssen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp hat eine Nachfrage.

Frau Dr. Holtkamp: Es gibt offenbar noch eine laufende Studie zu dem Thema. Mich würde interessieren, wann es da Ergebnisse zu den Langzeitwirkungen gibt – Stichwort: ALX0681-C302.

Herr Wolf (Sanofi): Es gibt eine Langzeitstudie, die an die HERCULES-Studie anschließt, die ein Follow-up über drei Jahre darstellen soll. Wir haben jetzt Daten über 18 Monate nahezu vollständig. Aber es wird noch etwas dauern, bis wir die Daten publizieren können.

Frau Dr. Holtkamp: Wann etwa?

Herr Wolf (Sanofi): Wir brauchen komplette 36 Monate. Ich schätze einmal, dass wir noch mindestens zwei Jahre brauchen, bis wir alle Patienten dem Follow-up über drei Jahre unterziehen konnten.

Frau Dr. Holtkamp: Okay. – Die Lebensqualität ist in der Studie nicht erhoben worden. Können Sie trotzdem ein paar Worte dazu verlieren? Die Frage richtet sich insbesondere an die klinischen Experten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Nach der Akutphase ist die Neurologie der Patienten häufig zurückgebildet. Das heißt, die Patienten befinden sich augenscheinlich in einem normalen Zustand mit einer normalen Lebensqualität. Wenn man sie allerdings über längere Zeit betrachtet, stellt man fest, dass bei diesen Patienten Hinweise auf leichte neurologische Einschränkungen vorliegen. Die Daten über zehn Jahre – Stichwort: Oklahoma-TTP-HUS-Register – besagen, dass zwar leichte Einschränkungen der Neurologie – das wird mit verschiedenen Tests gemessen – vorhanden sind, man sie in der täglichen Klinik aber nicht merkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bommer.

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Ergänzend dazu: Es sind vor allem neurokognitive Einschränkungen und selten auch neuropsychiatrische Einschränkungen bis hin zur Depression, die als Langzeitkomplikationen bei der TTP berichtet werden. Aus eigener Erfahrung kann ich das bestätigen: Ich betreue seit vielen Jahren etliche Patientinnen, die tatsächlich solche Störungen entwickelt haben.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte noch einmal auf das EFS zu sprechen kommen. Herr Wörmann, Sie hatten betont, dass das hier auch eine Rolle spielt. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, und vielleicht kann der pU ergänzen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wiederhole mich aus anderen Sitzungen: Wir behandeln keine Laborwerte, sondern Patienten. Es ist richtig, dass die Thrombozyten ein gängiger klinische Parameter sind. Aber uns ist auch klar – es ist hier diskutiert worden –: Thrombozyten sind anfällig, Thrombozytopenie gibt es aus ganz vielen Ursachen. Hier ist es intern ein guter Verlauf. Aber es geht darum, dass die Patienten langfristig gute Ergebnisse haben. Deswegen ist uns das ereignisfreie Überleben als sekundärer Endpunkt viel wichtiger, weil das die klinischen Endpunkte beinhaltet. Das hat auch – wahrscheinlich nicht zufällig – ein viel deutlicheres Ergebnis als die Thrombozytenunterschiedsmessung ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie als pharmazeutischer Unternehmer noch etwas zu dem ergänzen, was Herr Wörmann gesagt hat? – Offensichtlich kein Bedarf. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich weiß nicht, ob Sie das als EFS bezeichnet haben: Es geht um den zusammengesetzten Endpunkt, den Sie in der Zusammenfassung relativ kurz erwähnt haben, der sich aus TTP, kausaler Mortalität, Rezidiven und thromboembolischen Ereignissen zusammensetzt. Die Frage ist, warum Sie den nicht etwas deutlicher herausgearbeitet haben.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Wir haben den zusammengesetzten Endpunkt nicht als primären Endpunkt ausgewertet, weil er nach unserer Einschätzung ursprünglich nicht als so patientenrelevant definiert worden war. Deswegen haben wir uns auf die Einzelkomponenten fokussiert, also beispielsweise auf die Mortalität. Die haben wir als wichtige Endpunkte analysiert, sowohl über die beiden Studien hinweg als auch einzeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe mehrere Fragen zur methodischen Art zu der Studie. Aber zunächst im Anschluss an die vorherige Frage: Gibt es Auswertungen zu dem EFS, der nur die aus meiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte enthält, nämlich Tod und thromboembolische Ereignisse? Bei so einer kleinen Studie könnte man daran durchaus Daten ablesen; dann würde die Auswertung auch patientenrelevante Endpunkte enthalten und nicht nur Laborparameter. Das wäre die eine Frage.

Die zweite Frage, die sich unmittelbar daran anschließt, ist: Ihre Efficacy-Auswertung beruht nur auf der Behandlungsphase. Wie sieht das denn aus, wenn man sie auf die Behandlungs- und Follow-up-Phase beziehen würde? Ich habe zum Beispiel keine Angaben dazu gefunden, wie viele thromboembolische Ereignisse Sie in der Follow-up-Phase in welchen Behandlungsarmen hatten. Es gibt einen Todesfall noch in der Follow-up-Phase in der Gruppe mit Caplacizumab-Behandlungsarm. Aber es gibt keine Informationen zu den thromboembolischen Ereignissen, zumindest habe ich die nicht gefunden. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Das wäre aus meiner Sicht der relevanteste Endpunkt: die Zusammensetzung aus Tod und thromboembolischen Ereignissen über die gesamte Studiendauer hinweg. – Ich habe noch weitere Fragen, aber vielleicht erst einmal bis hierhin. Machen wir es nacheinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU?

Herr Wolf (Sanofi): Die thromboembolischen Ereignisse nach der Behandlung haben wir deshalb nicht ausgewertet, weil das Therapieprinzip darauf beruht, vor der Mikrothrombenbildung während der Behandlung zu schützen. Wenn die Thrombozytenzahl normalisiert ist, wird die Behandlung nach etwa 30 Tagen wieder beendet. Das heißt, im Follow-up-Zeitraum ist das Therapieregime von Cablivi gar nicht mehr gegeben. Es kann natürlich durch ein Rezidiv wieder zur Thrombenbildung kommen, wovor die Therapie nicht schützen würde. Das Therapieregime besteht immer aus der Verhinderung der akuten Mikrothrombenbildung sowie der Langzeitimmunsuppression, die letztendlich Hand in Hand gehen müssen. Das heißt, wenn die Langzeitimmunsuppression nicht etabliert ist, wird der Patient langfristig immer Rezidive bekommen und das Risiko für thromboembolische Ereignisse haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Habe ich den Eindruck, Herr Wörmann, dass sich Ihr „ereignisfreies Überleben“ als Endpunkt nicht nur im G-BA noch nicht durchgesetzt hat, sondern auch bei dem einen oder anderen pharmazeutischen Unternehmer noch nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Den Eindruck würde ich teilen.

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

Herr Eyding: Es ist ja ein Safety-Follow-up. Das macht man nicht umsonst. Man muss mit Rebound-Phänomenen aller Art rechnen, es kann auch noch pharmakodynamische Nachwirkungen geben. Man sieht, dass es einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen gibt. Es gibt in der Follow-up-Phase im Behandlungsarm eine wesentlich höhere Rezidivrate: Während es im Kontrollarm kein einziges Rezidiv gibt, tritt ein Rezidiv im Behandlungsarm in acht Fällen auf. Insofern wäre es sehr relevant, sich das im Ganzen – mit dem Safety-Follow-up, wo es noch pharmakodynamische Nachwehen geben kann – anzusehen. Aus meiner Sicht ist das Argument, das auf die reine Behandlungsphase zu beschränken, nicht stichhaltig. Aber das ist nur ein Kommentar dazu. Die Frage lautet: Gibt es die Daten? Können Sie die nachliefern? Das wäre aus meiner Sicht ein relevanter Punkt.

Herr Wolf (Sanofi): Wir haben natürlich die Safety-Daten über den ganzen Zeitraum erhoben, ganz klar. Die könnte man nachliefern.

Herr Eyding: Es gibt natürlich Auswertungen in den SUEs, die habe ich auch gefunden. Da hat man aber keine Kombination. Es gibt über die gesamte Studiendauer vier Patienten aus der Caplacizumab-Gruppe vs. einem Patienten aus der Placebo-Gruppe mit einem Herzerkrankungs-SUE, es gibt zwei vs. vier Nervenerkrankungs-SUEs, wobei eine zerebrale Minderdurchblutung im Behandlungsarm und ein hämorrhagischer Transformationsschlaganfall im Kontrollarm vorliegt. Aber wir wissen natürlich nicht, ob das dieselben oder verschiedene Patienten sind. Insofern wäre die Operationalisierung des Endpunktes thromboembolisches Ereignis über die gesamte Studienphase eine interessante Auswertung, die man sich noch anschauen könnte. – Das wäre es aus meiner Sicht erst einmal zu diesem Endpunkt.

Ich habe noch Fragen zur Methodik der Studie. Ich habe es noch nicht ganz verstanden – bei der Efficacy-Auswertung haben Sie sich ja nur die Studiendauer angeschaut –: Wie sind Sie mit der Open-Label-Extension-Studie umgegangen? Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten: Sie zensieren alle Patienten, die die Open-Label-Behandlung bekommen, Sie berücksichtigen die Open-Label-Behandlung während der 30 Tage, die Sie ursprünglich für die Behandlungsphase vorgesehen haben, und zensieren danach, oder Sie verlängern einfach die Behandlungsphase um die Open-Label-Extension-Phase. Die gleiche Frage bezieht sich auf die Verlängerungsphase. Kurzum: Sind alle vorgesehenen Extensions mit in der Behandlungsphase drin, egal wie lange sie gedauert haben? Oder gibt es irgendwelche Zensierungen von Ereignissen in diesen Phasen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Die Auswertung ist laut SAP getrennt vorgenommen worden. Man hat sich für die Primäranalyse rein auf die Doppelblindphase fokussiert, die Open-Label-Extension-Phase deskriptiv ausgewertet und beides miteinander verglichen. Aber man hat sie nicht in einer Analyse zusammengefasst.

Herr Eyding: Nachfrage dazu: Sind für die vorliegende Efficacy-Auswertung alle Patienten mit Open-Label-Behandlung mit dem Eintritt in die Open-Label-Extension-Phase zensiert?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Im Prinzip sind die in der Analyse nicht mit drin. Ja, korrekt.

Herr Eyding: Wie ist das bei der die Safety-Auswertung? Sind die Patienten der Open-Label-Extension-Phase da genauso zensiert worden? Es haben alle Caplacizumab bekommen, egal in welchem Arm. Haben Sie diese Patienten insgesamt dem Caplacizumab-Behandlungsarm zugeordnet, oder haben Sie eine separate Auswertung gemacht mit den Zensierungen der Patienten, die eine

Open-Label-Behandlung bekommen haben? Ist das in der Safety-Auswertung genauso wegzensiert worden, und dann gibt es nur die separate Auswertung, wo alle, die Caplacizumab bekommen haben, zusammengefasst worden sind? Oder sind irgendwelche Caplacizumab-Ereignisse in der Placebo-Gruppe enthalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Im Prinzip ist es so: Mit dem Übergang der Patienten in die Open-Label-Extension-Phase ist die Verblindung nicht aufgebrochen, sondern beibehalten worden. Insofern sind die Patienten entsprechend der Zugehörigkeit zur vorherigen Behandlungsarm-Gruppe ausgewertet worden.

Herr Eyding: Aber jeweils zensiert für Open-Label-Extension. Also, gibt es Ereignisse in der Open-Label-Extension-Phase mit Caplacizumab im Placebo-Arm?

Herr Wolf (Sanofi): Für die Safety-Auswertung waren die Open-Label-Patienten mit in der Gruppe des Caplacizumab-Arms. Um überhaupt in den Open-Label-Arm wechseln zu können, war für die Efficacy-Analyse die Voraussetzung, auf das Medikament anzusprechen, das heißt, die Thrombozytenzahl musste mit Absetzen der Plasmapherese über 150.000 Thrombozyten liegen. Damit war der primäre Endpunkt schon erfüllt. Deswegen hat man die nicht wieder in die Efficacy-Analyse integriert. Aber für die Safety-Auswertung gingen alle Patienten, die mit Caplacizumab behandelt wurden, bei den SUEs mit ein.

Herr Eyding: Nur um das klarzustellen: für Caplacizumab. Das heißt, es gibt keine Ereignisse im Placebo-Arm von Caplacizumab-behandelten Patienten. Die sind sozusagen wegzensiert worden, sodass wir tatsächlich den reinen Placebo-Effekt im Placebo-Arm haben.

Herr Wolf (Sanofi): Ja.

Herr Eyding: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. War es das, Herr Eyding? – Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Es ist so, dass die schweren unerwünschten Ereignisse im Placebo-Arm deutlich häufiger auftraten. Die sind auf die Krankheitsaktivität zurückzuführen. Das sieht man auch, weil dort mehr Blut- und Lymphnebenwirkungen auftreten. Ich glaube, das spricht für die Therapie mit Caplacizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir als Nächstes Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe keine Frage mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Wie viele Wiederaufnahmen von Plasmapherese in der Follow-up-Phase hat es gegeben? Waren es genau die acht Patienten, die in der Follow-up-Phase im Caplacizumab-Arm ein Rezidiv erlitten haben, oder gab es noch mehr? War das das Kriterium für eine Wiederaufnahme des Plasmaaustauschs und der Kortisonbehandlung? Ich frage also: Wie viele Patienten haben in der Follow-up-Phase eine Wiederaufnahme der Plasmapherese und Kortisonbehandlung erfahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wolf, bitte.

Herr Wolf (Sanofi): Es waren letztendlich die Patienten unter Caplacizumab, die eine Exazerbation erlitten haben, und natürlich die Patienten auf Placebo, die eine Exazerbation oder einen Relaps erlitten haben.

Herr Eyding: Was keiner war?

Herr Wolf (Sanofi): Genau.

Herr Eyding: In der Follow-up-Phase gab es keine Exazerbation im Kontrollarm.

Herr Wolf (Sanofi): Keinen Relaps.

Herr Eyding: Keinen Relaps, genau, Entschuldigung. Den gab es nur im Behandlungsarm. Und das sind auch die Patienten, bei denen die Plasmapherese wieder aufgenommen wurde?

Herr Wolf (Sanofi): Genau.

Herr Eyding: Und nur die?

Herr Wolf (Sanofi): Genau.

Herr Eyding: Okay.

Herr Wolf (Sanofi): Ich möchte das noch ergänzen, wenn ich darf: Der Grund für den Relaps ist, dass die Behandlung mit Caplacizumab per Protokoll ab einem gewissen Tag beendet werden musste – unabhängig davon, ob die Immunsuppression ideal etabliert war oder nicht. Das ist das, was mit Therapieregime angesprochen war. Jeder Patient, der keine optimale Immunsuppression hat, wird nach der therapeutischen Beendigung des Caplacizumab einen Relaps erleiden, wenn die immunologische Grunderkrankung noch vorhanden ist. Das kann man an diesen Patienten sehr gut sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Feldkamp, Sie wollten noch ergänzen.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Das war das, was ich auch sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Herr Eyding? – Danke. Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Eine Sache, die ich noch kurz ansprechen wollte, sind die SUEs. Es wurde gerade schon gesagt, dass mehr SUEs im Placebo-Arm aufgetreten sind, was durch die TTP-Episoden bedingt ist. Wenn man die herausrechnet, zeigt sich kein Vorteil mehr von Caplacizumab bzw. ein höherer Anteil an SUEs im Caplacizumab-Arm. Trotzdem leiten Sie daraus einen Vorteil von Caplacizumab ab. Können Sie das noch einmal kommentieren? Dann hätte ich noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Das ist so weit korrekt. Aber warum wollen Sie die SUEs herausrechnen?

Herr Dr. Niemann: Sie erfassen die TTP-Episoden schon unter dem Endpunkt Exazerbation bzw. Rezidive, sodass Sie dann eine Doppelerfassung hätten. Bei der Hospitalisierungsdauer werden die

in gewisser Weise ebenfalls miterfasst. Insofern ist es irreführend, die Ergebnisse für die SUEs so anzugeben.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): In dem sekundären Endpunkt sind nicht alle erfasst. Es gibt im Safety ja mehr schwere unerwünschte Ereignisse, die auf TTP basieren, als im sekundären Endpunkt. Das heißt, es sind nicht alle doppelt gerechnet. Eigentlich wären das alles sekundäre Endpunkte gewesen, wenn sie korrekt erkannt worden wären. Die sind nur leider ins Safety gerutscht, weil der PI das falsch eingeschätzt hat. Aber eigentlich gehören die in den sekundären Endpunkt.

(Herr Eyding: Dann müssen sie auch da rein!)

– Genau. Sie sind von dem Studienleiter, von dem PI vor Ort, nur so nicht gelabelt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Niemann, Sie sind zwar noch dran, aber Herr Eyding hat eine Nachfrage.

Herr Eyding: Ergänzend dazu: Es gibt ganz viele Auswertungen in der Primärpublikation. Die TTP-Ereignisse aus den SUEs herauszurechnen, um die Nebenwirkungen der Substanz zu erfassen, ist schon gemacht worden. Da sieht man klare Nachteile. Das ist, glaube ich, der Punkt, auf den Herr Niemann hinauswollte. Ich bitte Sie, das einfach noch einmal zu kommentieren, weil Sie das eben nicht gemacht haben. Man sieht einen vermeintlichen Vorteil, weil in den SUEs auch krankheitsbedingte Ereignisse enthalten sind. Wenn man die herausnimmt, sehen Sie den Nebenwirkungsüberrest. Dort gibt es eher Nachteile. Die Frage war, warum Sie das nicht von vornherein richtig gemacht haben, gerade weil diese Daten in der Publikation schon existieren.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Die blutungsrelevanten Nebenwirkungen haben wir durchaus separat dargestellt. Die sind ja erkennbar. Weiter kann ich das nicht kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding noch einmal.

Herr Eyding: Bei dem spezifischen Fall haben Sie es tatsächlich dargestellt. Aber es ist immer auch interessant zu wissen, wie es insgesamt, über alle Ereignisse hinweg, aussieht. Wie viele Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis einer bestimmten Nebenwirkungskategorie gibt es? Das ist eigentlich der Sinn aller SUE-Auswertungen. Dass spezifische Nebenwirkungen wie Blutungen usw. ebenfalls interessant sind, ist davon unbenommen. Aber auch das andere möchte man wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Rasch dazu, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Diese angebliche Doppelzählung, die Sie meinen, gäbe es ja nur dann, wenn man die Morbiditätsereignisse auch in der Nutzenbewertung erfassen würde. Aber genau die werden in der Nutzenbewertung ausgeschlossen, sodass es auch keine Doppelzählung gibt. Wenn man die sowohl bei der Morbidität wie auch bei den unerwünschten Ereignissen herausrechnen würde, würden Sie diese gar nicht erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zur Kenntnis; das wird ja protokolliert. Ich habe jetzt nämlich keine Lust, hier ein Methodenbewertungsseminar zu machen. – Wir machen jetzt weiter. Ich möchte daran erinnern, dass wir noch eine Anhörung haben. Bitte schön, Herr Niemann, Sie waren noch dran.

Herr Dr. Niemann: Meine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer betrifft die Hospitalisierung bzw. die Dauer der Hospitalisierung und die Dauer der Intensivbehandlung. Liegen Ihnen die Gesamtzahlen an Hospitalisierung bzw. Behandlung auf der Intensivstation in den verschiedenen Studienphasen vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Sie meinen die Tage?

Herr Dr. Niemann: Nein, die tatsächliche Anzahl von Hospitalisierungen, also nicht Patienten, die mindestens eine Hospitalisierung hatten, sondern die Krankenhausaufnahmen bzw. Aufnahmen auf die Intensivstation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es dazu Daten?

Frau Dr. Garbe (Sanofi): Müssten wir nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann müssen Sie das nachreichen. – Herr Niemann, das war es? – Danke. Frau Bickel? – Keine Frage. Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte zu den Hospitalsierungen nachfragen: Müssen nicht alle im Rahmen der Behandlung hospitalisiert werden? Insofern liegt die Quote bei 100 Prozent, nicht?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Am Anfang schon, aber die Patienten kommen irgendwann wieder in die ambulante Behandlung. Wenn eine Exazerbation, ein Rezidiv oder ein Relaps auftritt, dann wird eine Hospitalisierung wieder notwendig. Insofern ergeben sich zusätzliche Tage. Im Protokoll wurde letztendlich pro Patient erfasst, wann der Hospitalisierungstermin und der Entlasstermin waren. Die wurden voneinander abgezogen und ein Tag hinzugezählt. Das wurde über den gesamten Behandlungszeitraum durchgeführt, sodass beispielsweise eine Exazerbation, wenn die auftrat, wieder neu gezählt wurde. Insofern ist die Hospitalisierungsrate am Anfang 100 Prozent.

Aber wir reden nicht von der Hospitalisierungsrate, sondern mit Hospitalisierung ist die Dauer der Hospitalisierung gemeint, also wie lange der Patient im Rahmen der Behandlungsphase tatsächlich in der Klinik gewesen ist. Das ist über die ganzen 35 Tage – den initialen Behandlungszeitraum – nicht der Fall gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, die Antwort war darin schon versteckt: Initial ist die Hospitalisierung für diese Patienten 100 Prozent; etwas anderes gibt es nicht. Darüber hinaus gibt es Rehospitalisierung. Ich glaube, das ist mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes korrekt erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich komme auf den kombinierten Endpunkt zurück; Herr Eyding hat den auch schon erwähnt. Sie haben den kombinierten Endpunkt in der HERCULES-Studie erhoben und ihn auch in der Zusammenfassung Ihrer Ergebnisse im Modul berichtet, allerdings nicht in dem ausführlichen Teil, wenn ich das richtig gelesen habe. Meine Frage bezieht sich auf den Stellenwert dieser drei Komponenten und richtet sich an Herrn Wörmann. Mortalität und thromboembolische Ereignisse sind patientenrelevant – das ist klar. Wie ist das mit den Rezidiven? Bei den Frührezidiven kann

ich es mir noch vorstellen. Aber Spätrezidive hängen nicht mehr unbedingt von Caplacizumab ab, weil das keinen Einfluss auf die Ursache hat, die auf die ADAMTS13-Protease wirkt. Gegen die Antikörper wird die Plasmapherese eingesetzt. Wenn die Immunsuppression – haben wir gerade gehört – nicht adäquat ist, wird die Erkrankung wiederkommen. Würden Sie diese drei Komponenten als gleichwertig ansehen? Das Zusammenzählen aller drei Komponenten ist interessant und bringt ein sehr gutes Ergebnis. Insofern weiß ich nicht, warum Sie sich da so bedeckt halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, in dem Paper des *New England Journal of Medicine* ist das alles sehr korrekt dargestellt. Da ist das sowohl als Gesamtpunkt als auch einzeln aufgeführt worden. Man kann es auseinanderdividieren. Ich glaube, für eine relativ kleine Studie ist es korrekt, das zusammenzufassen, weil ein Rezidiv schon ein kritischer Punkt ist. Es ist eine hohe Belastung für den Patienten und bedeutet eine erneute Therapie. Insofern ist das im Hinblick auf Krankheit und Wirksamkeit der Therapie schon relevant. Dafür hätte man vielleicht einen Zeitpunkt definieren können. Ich kann das als Komposit betrachten, wenn ich sehen will, was das Medikament wirklich macht. Wir richten uns im Wesentlichen nach der Arbeit von Scully, in der die Komponenten aufgeschlüsselt sind. Wir tun beides: Wir schauen uns alles zusammengefasst an und parzellieren es in die einzelnen Komponenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Ich muss sagen, dass Rekurrenz und Exazerbation dieselbe Sterblichkeit haben. Das heißt, es ist für den Patienten extrem relevant. Die Sterblichkeit liegt bei 10 Prozent. Wenn die Patienten eine Exazerbation oder eine Rekurrenz der TTP erleiden, ist es nicht nur eine Unbequemlichkeit, sondern dabei geht es ums Leben. Das hat eine hohe Relevanz. Deshalb könnte man das mehr herausstellen; das finde ich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wenn wir uns einig sind, dass das hoch relevant ist, dann stellt sich doch die Frage, warum Sie uns diese Daten nicht noch einmal sauber aufgearbeitet und operationalisiert, wie Sie es im *New England Journal of Medicine* gemacht haben, nachreichen können. Oder ist Ihnen das möglich?

Frau Dr. Garbe (Sanofi): Vielen Dank für den Hinweis. Das reichen wir gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war es, Frau Wenzel-Seifert? – Okay. Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Ich komme auf die Hospitalisierung zurück. Herr Wörmann, Sie hatten von 100 Prozent gesprochen. Kann man davon ausgehen, dass die meisten Patienten notfallmäßig oder mit einer Exazerbation in die Klinik kommen?

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Ja, davon muss man ausgehen. Das kann man ganz kurz und prägnant beantworten.

Frau Dr. Boldt: Gut. – Die zweite Frage richtet sich an den pU und an die Experten und bezieht sich auf die Dauer der Medikation. Wie lange hält die Wirkung an? Wie ist der Wirkmechanismus? Sie hat-

ten gesagt, der Wirkstoff bindet an die Thrombozyten. Ist das irreversibel? Wie lange wirkt das Medikament? Sind schon einmal zweifache Gaben gegeben worden?

Herr Wolf (Sanofi): Das Medikament wird täglich gegeben. Die Bindung ist irreversibel. Das heißt, Caplacizumab, das an den von-Willebrand-Faktor bindet, wird letztendlich über die Leber abgebaut. Die Halbwertszeit ist schwierig zu beurteilen, weil keine nähere Kinetik vorliegt. Wir gehen davon aus, dass sieben Tage nach der letzten Gabe von Caplacizumab keine wirksame Dosis mehr verfügbar sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Boldt, weitere Fragen? – Nicht. Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Frau Wenzel-Seifert hat die wichtige Frage schon geklärt. Sie liefern die Daten zum Endpunkt EFS nach. Vielen Dank dafür. – Ich habe noch eine klarstellende Frage dazu: Ein Faktor ist ja der TTP-bedingte Tod. Sie haben nicht die Todesfälle insgesamt erfasst, sondern den TTP-bedingten Tod. Ich habe das so gelesen, dass die vier Todesfälle, die in der Gruppe mit dem Placebo-Arm aufgetreten sind, alle TTP-bedingt waren. Können Sie das bestätigen? Oder können Sie, wenn Sie die Daten nachreichen, noch einmal kurz darauf eingehen, ob es weitere Todesfälle außer den TTP-bedingten gab? Ich denke nicht, aber in der Regel wollen wir alle Todesfälle sehen. Todesfälle, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Medikation auftreten, wären bei so einem kombinierten Endpunkt natürlich interessant.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Die Todesfälle sind letztendlich von den Untersuchern entsprechend bewertet worden. Alle Todesfälle, die aufgetreten sind, sind als aTTP-bezogen bewertet worden. Insofern gibt es keine Todesfälle, die nicht aTTP-bedingt waren.

Frau Dr. Müller: Gibt es noch nicht TTP-bedingte Todesfälle, die aufgrund Ihrer Operationalisierung nicht enthalten sind?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Nein.

Frau Dr. Müller: Genau, das hatte ich so verstanden. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann protokollieren wir das so. – Wir machen die Reihe weiter: Herr Eyding, bitte.

Herr Eyding: Bei der Nachlieferung bitte nicht die andere Operationalisierung über die gesamte Studiendauer ohne die Rezidive vergessen, die ich erwähnt hatte, also Mortalität und thromboembolische Ereignisse über die gesamte Studienphase. Das wäre mir noch wichtig und ist aus meiner Sicht der relevantere Endpunkt.

Ich habe noch eine ganz allgemeine Frage zu dem Studiendesign und würde um einen Kommentar von den Experten bitten: Warum ist die Open-Label-Phase überhaupt eingeführt worden? Man hat ein klassisches Crossover gemacht. Hätte es nicht gereicht, wenn man die Patienten, die eine Exazerbation erleiden, ganz normal standardmäßig mit einer Plasmapherese behandelt? Man weiß jetzt noch nicht genau, wie der Stellenwert dieser Substanz einzuordnen ist. Ich finde es schwierig, wenn man in einer Studie voraussetzt, dass das Medikament besser ist – das ist die Voraussetzung dafür, dass man das in der Open-Label-Phase in allen Armen verabreicht –, und es macht auch die Interpretation der Studie insgesamt sehr schwierig. Können Sie noch einmal sagen, warum Sie das gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Bommer.

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Ich glaube, die Frage, warum es so gemacht worden ist, müssen Sie dem pU stellen. Aber die Frage, warum es sinnvoll sein kann, kann ich gerne beantworten. Man muss davon ausgehen, dass eine rezidierte oder refraktäre TTP mit den Standardmaßnahmen extrem schwierig zu behandeln ist, sodass man versucht, andere therapeutische Prinzipien wahrzunehmen. Wenn man gesehen hat, wie schwierig es teilweise sein kann, die Patienten aus dieser prekären klinischen Situation wieder herauszubekommen, dann stellt man fest, dass die Einführung eines neuen therapeutischen Prinzips relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung durch den pU.

Herr Wolf (Sanofi): Wir hatten die Ergebnisse der TITAN-Studie schon vorliegen, durch die der klare Trend im Hinblick auf Mortalität und thromboembolische Ereignisse erkennbar war. Es war einfach eine ethische Überlegung, zu sagen, dass man den Patienten, die ein Rezidiv erleiden, die Therapie nicht vorenthält – wohl wissend der erhöhten Mortalität und Morbidität. Das war die Überlegung dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Sie haben andererseits auch keine wirkungslose Standardtherapie; das sieht man auch. Es gibt durchaus Maßnahmen, die man ergreifen kann. So ganz genau kennen Sie den Stellenwert des Medikamentes nicht, sonst müssten Sie keine Studie durchführen. Insofern finde ich das immer schwierig, weil das die Interpretation der Studie erheblich erschwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn sie keine Studie machen würden, dann wären Sie auch am Meckern, Herrn Eyding. Das wäre auch schlecht.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Als Anmerkung: Bei den Patienten, die unter der verfügbaren Standardtherapie Exazerbationen erlitten haben, wäre es wahrscheinlich nicht unbedingt sinnvoll, erneut mit dem gleichen Therapieregime zu behandeln. Deswegen hat man sich entschieden, diesen Weg zu gehen und die Patienten in der Open-Label-Phase zusätzlich mit dem neuen Therapieprinzip zu versorgen.

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

Frau Conrad: Ich habe eine ergänzende Anmerkung zu dem kombinierten Endpunkt, der nachgeliefert werden soll. Für unsere Arbeit ist es von besonderer Bedeutung, dass Sie noch einmal klarmachen, wie Sie in dieser multizentrischen Studie die Einschätzung, dass es sich jeweils um klinisch bedeutsame Ereignisse gehandelt hat, operationalisiert und standardisiert haben. Wir hatten das schon in der Nutzenbewertung bemängelt. Das war bei den Todesfällen durch ein unabhängiges Komitee gewährleistet, bei den anderen Ereignissen aber nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war ein Hinweis. – Herr Feldkamp, Sie wollten noch etwas anmerken.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Ich will einen Aspekt erwähnen, der mir bei der Behandlung von Patienten wichtig ist. Wir gehen jetzt davon aus, dass Plasmapherese in Deutschland flächendeckend vorhanden ist. Das ist in der Tat nicht so. Bei den TTP-Fällen kommt es relativ häufig vor, dass ich aus einem peripheren Haus angerufen werde, die keine Plasmapherese zur Verfügung haben. Wir haben anhand der Exazerbation und der TTP-unerwünschten Ereignisse gesehen, dass Caplacizum-

ab doch einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Als Arzt ist es immer eine schwierige Situation. Der Patient befindet sich irgendwo in der Peripherie, muss zu mir transferiert werden, damit eine Plasmapherese gemacht wird. Was sage ich den Kollegen, was sie vor Ort mit einem so schwer kranken Patienten machen sollen? Sie können im Prinzip gar nichts machen. Da wäre das Cablivi eine wichtige Säule. Den Patienten kann man das Medikament dort verabreichen, um den TTP-Krankheitsverlauf schneller aufzuhalten. Das ist ein ganz praktischer klinischer Aspekt, der mir sehr wichtig ist und den ich hier noch anbringen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Das heißt, es wäre eine Monotherapie mit Caplacizumab? Gibt es dazu irgendwelche Daten?

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Nein, das ist keine Monotherapie. Der Patient wird dann zu mir ans Zentrum transferiert. Das heißt, innerhalb von vier bis sechs Stunden ist er dort, und wir würden ihn mit Plasmapherese behandeln. Wir würden nur die TTP-Morbidität, den Krankheitsverlauf schon sehr früh beeinflussen und könnten damit den Patienten retten. Denn es ist durchaus möglich – es ist auch passiert; das ist nicht nur meine Erfahrung, sondern das haben sicher auch andere, die mit diesen Patienten umgehen, festgestellt –, dass diese Patienten innerhalb von zwei bis drei Stunden versterben können, während sie die Plasmapherese aufbauen. Dann ist das natürlich verloren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Aber in der Studie war es eher andersherum. Patienten, die schon eine Plasmapherese bekommen haben, haben dann Caplacizumab bekommen. Gibt es dazu noch Daten, die das stützen? Oder ist das eine reine Plausibilitätsüberlegung? Plausibel ist das bestimmt. Die Frage ist, ob es Daten dazu gibt.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Daten gibt es dazu nicht. Es ist in der Studie anders gelaufen: Da ist mit Plasmapherese begonnen worden. Aber wenn man sieht, wie das jetzt im Label und in der Fachinfo ist, stellt man fest, dass jedem Patienten mit TTP vor der Plasmapherese das Caplacizumab gegeben werden soll. Wenn man die Fachinfo liest, würde ich mich mit der Therapie voll im Label sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Wir wollen nur festhalten, wie der Datenstand ist.

Herr Wolf (Sanofi): Vielleicht noch ergänzend: Dieses Regime wurde in TITAN so angewendet, was dazu geführt hat, dass die Rekrutierung extrem schwierig war, weil die Einschlusskriterien nicht erfüllbar sind. Wir haben dazu Daten; das Label gibt es auch her. Dass wir das in HERCULES anders gemacht haben und erst die erste Plasmapherese zugelassen haben, hatte Rekrutierungsgründe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Wer möchte kurz zusammenfassen?

Frau Dr. Garbe (Sanofi): Ich halte mich ganz kurz. Erst einmal vielen Dank für die Diskussion und die Hinweise, die wir heute noch erhalten haben. Ich denke, dass klar geworden ist, dass es sich bei

der aTTP um ein Krankheitsbild handelt, das in der Klinik hochvariabel ist, und dass das zu den Schwierigkeiten in der Operationalisierung einiger Endpunkte führt, die wir hier diskutiert haben.

Insbesondere die Relevanz der Thrombozytopenie ist noch einmal deutlich herausgestellt worden. Da die Thrombozyten durch die Mikrothrombenbildung verbraucht werden, ist die Veränderung der Thrombozytenzahl nicht nur, wie heute gesagt worden ist, sehr schnell im Gegensatz zu anderen Parametern zu bestimmen, sondern sie ist ein Maß für die Krankheitsaktivität und deshalb der wichtigste und sensitivste Parameter.

Ich denke, es ist auch klar geworden, dass es sich bei dem Krankheitsbild um Patienten in einer lebensbedrohlichen Situation handelt. Caplacizumab verschafft dem behandelnden Arzt und insbesondere dem Patienten Zeit, bis die Plasmapherese und die Immunsuppression zu wirken beginnen. – Damit möchte ich enden. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren, dass Sie Geduld zu Beginn der Sitzung hatten und dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wichtig ist, dass die von Frau Wenzel-Seifert adressierten Daten möglichst schnell kommen, weil die eine gewisse Relevanz haben. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir können die Anhörung an dieser Stelle beenden.

Schluss der Anhörung: 17.01 Uhr