

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Caplacizumab (D-566)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. November 2020  
von 10:02 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Düttmann  
Herr Dr. Kienitz  
Frau Dr. Szilagy  
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Knierim  
Herr Broicher

Angemeldete Teilnehmer der **Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Weber  
Frau PD Dr. Habbig

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Herr Hahn

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder Anhörungstag, § 35 a, wir sind im ersten Tagesordnungspunkt bei dem Wirkstoff Caplacizumab, Orphan, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Oktober dieses Jahres, die zur Stellungnahme gestellt wurde. Im Stellungnahmeverfahren haben wir Rückäußerungen erhalten von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als pharmazeutischen Unternehmer, von Takeda Pharma Vertriebs GmbH & Co. KG, von Frau Privatdozentin Dr. Sandra Habbig, von Herrn Professor Lutz T. Weber von der Uniklinik Köln und von Herrn Professor Dr. Dominik Müller von der Charité, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen und diese Anhörung aufzeichnen, muss ich zunächst die Anwesenheit fürs Protokoll feststellen. Es müssten zugeschaltet sein für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis zum einen Herr Düttmann, Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Szilagyi und Frau Zietze, dann Herr Professor Weber von der Uniklinik Köln.

**Herr Prof. Weber (Uniklinik Köln):** Ja, ich bin da und vertrete Frau Dr. Habbig und Herrn Professor Müller.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann ist Frau Dr. Habbig nicht da. – Dann müssten da sein Herr Wilken und Herr Hahn vom BPI, Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Knierim und Herr Broicher von Takeda. – Herzlichen Dank. Jetzt müssten alle aufgerufen sein. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht benannt wurde? – Das ist nicht der Fall. Frau Privatdozentin Dr. Habbig ist durch Herrn Weber vertreten genauso wie die Charité, Herr Professor Müller. – Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung darzustellen – dabei wird es im Wesentlichen um die Frage Evidenztransfer gehen –, und danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Sanofi, wer möchte vortragen? – Frau Zietze, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Begrüßung und die Gelegenheit, mit Ihnen über die Nutzenbewertung zu Caplacizumab in der Indikation erworbener thrombotisch thrombozytopenischer Purpura bei Jugendlichen ab zwölf Jahren sprechen zu können.

Zu Beginn möchte ich Ihnen gern meine Kollegen vorstellen.

**Frau Dr. Behring:** Frau Zietze, können Sie kurz aufhören, bei uns ist gerade laut Musik angegangen, tut mir leid. Wir können Sie nicht hören.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Was es alles für Tücken gibt. –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, jetzt müsste es wieder gehen. – Frau Zietze, wenn Sie vielleicht noch mal anfangen würden. Tut mir furchtbar leid, wir hatten hier ein Systemversagen. – Frau Zietze, bitte.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Dann starte ich noch einmal. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Begrüßung und die Gelegenheit, mit Ihnen über die Nutzenbewertung zu Caplacizumab in der Indikation erworbener thrombotisch thrombozytopenischer Purpura, dieses Mal bei Jugendlichen ab zwölf Jahren, sprechen zu können.

Zu Beginn möchte ich Ihnen gern meine Kollegen vorstellen. Herr Dr. Kienitz war federführend für die Erstellung des Dossiers verantwortlich, Herr Düttmann ist verantwortlich für den Bereich Value Access, und Frau Dr. Szilagyi verantwortet den Bereich Medizin. Ich selbst leite den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals darlegen, warum wir auch in der Population der Jugendlichen von der klinischen Relevanz und dem patientenrelevanten Zusatznutzen von Caplacizumab im Anwendungsgebiet der erworbenen thrombotisch thrombozytopenischen Purpura, kurz aTTP, überzeugt sind. Zur Erinnerung: Bei dieser Erkrankung bilden sich Autoantikörper gegen die Protease ADAMTS13. Diese Autoantikörper vermindern deren Aktivität und verhindern damit die Spaltung von sogenannten ultralangen von-Willebrand-Faktor Multimeren, an die sich spontan Thrombozyten anheften können. Dies führt zu der für die aTTP charakteristischen Thrombozytopenie. Im Ergebnis folgt daraus eine unkontrollierte Mikrothrombenbildung in den Arteriolen und Kapillaren von Organen, was zu Organschädigungen bis hin zu Organversagen und letztlich zum Tod führen kann. Unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90 Prozent. Die aTTP ist also immer eine akut lebensbedrohliche Erkrankung.

Auch mit der vor der Einführung von Caplacizumab 2018 verfügbaren Standardtherapie aus Plasmaaustausch und Immunsuppression versterben 10 bis 20 Prozent der Patienten. Mit Caplacizumab steht erstmals diese medikamentöse Behandlungsoption auch für jugendliche Patienten ab zwölf Jahren zur Verfügung. Die aTTP ist, wie Sie wissen, eine äußerst seltene Erkrankung. Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Inzidenz noch erheblich niedriger als bei Erwachsenen. Wir sprechen hier von circa zwei bis drei Fällen akuter aTTP jährlich in Deutschland, was zwangsläufig zu entsprechenden Einschränkungen hinsichtlich der verfügbaren Evidenz führt.

Nach dem, was über die pädiatrische aTTP bekannt ist, ist die Krankheit bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen hinsichtlich Pathogenese und Verlauf vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht auch bei der pädiatrischen Bevölkerung. In der Phase-III-Studie HERCULES bei Erwachsenen zeigten sich deutliche Vorteile durch die zusätzliche Gabe von Caplacizumab zur damaligen Standardbehandlung aus Plasmaaustausch und Immunsuppression im Bereich Morbidität. Obwohl die Zulassungsstudien für die Erwachsenen – HERCULES und TITAN – über einen längeren Zeitraum auch für die Rekrutierung von Kindern und Jugendlichen geöffnet waren, konnten letztendlich keine Patienten aus dieser Altersgruppe eingeschlossen und damit keine klinischen Daten in dieser Population generiert werden. Daher sollten die Vorteile der Studie HERCULES auf Basis der Zulassungsentscheidung der EMA auf die Population der Jugendlichen ab zwölf Jahren übertragen werden. Zusätzlich werden die positiven Daten bei Erwachsenen durch mehrere Einzelfallberichte zur Anwendung von Caplacizumab bei Kindern und Jugendlichen eindrucksvoll gestützt, welche daher hier die best verfügbare Evidenz darstellen.

Auch die EMA hat der eingeschränkten Datenlage Rechnung getragen. Im Bewertungsbericht wird beschrieben, dass das Krankheitsbild bei pädiatrischen Patienten vergleichbar mit dem der Erwachsenen ist. Weiterhin merkt die EMA an, dass der Wirkmechanismus von Caplacizumab und die Pathogenese einer aTTP bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ähnlich sind und dass daher eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab in den beiden Populationen zu erwarten ist. Auf dieser Basis und auf der Basis der Ergebnisse von PK/PD-Modellierungs- und Simulationsstudien wurde die Zulassung für Jugendliche ab zwölf Jahren erteilt. Aus diesem Grund hält auch Sanofi die Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche im vorliegenden Fall für geboten.

So viel 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 Zietze, für diese Einleitung. Sie haben gerade ausgeführt, dass aus Ihrer Sicht und nach Einschätzung der EMA die Effekte des Wirkstoffs hinsichtlich Kinder bei Pathogenese und Verlauf vergleichbar seien. Für uns ist das die kriegsentscheidende Frage für diese Bewertung. Deshalb würde ich gerne Herrn Professor Weber fragen: Herr Weber, wir haben gerade gehört, was Frau Zietze gesagt hat. Wir haben die EMA-Zulassung gesehen und deshalb meine Frage an Sie: Wie vergleichbar sind Kinder und Jugendliche mit Erwachsenen hinsichtlich ihrer Erkrankungsgenese und des Krankheitsverlaufes? Wie sehen Sie das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen bei der Anwendung dieses Wirkstoffs? Ist es so, dass hier aus Ihrer Sicht ein Evidenztransfer angezeigt ist, oder gibt es da Probleme, die jetzt diskutiert werden müssten? – Herr Weber vielleicht dazu.

**Herr Prof. Dr. Weber (Uniklinik Köln):** Vielen Dank, Herr Hecken, für Ihre Frage. – Ich möchte zunächst einmal die Ausführungen von Frau Zietze, was die Pathophysiologie und den Verlauf der Erkrankung im Vergleich zu Erwachsenen angeht, bei Kindern so bestätigen. Ich möchte aber gleichzeitig anfügen, dass die erworbene TTP im Kindesalter noch mal seltener als im Erwachsenenalter ist, also die Evidenzlage wirklich sehr gering ist und dass es für diese Erkrankung ähnlich wie im Erwachsenenalter bei den Kindern noch weniger eine Standardbehandlung gibt. Das ist aber im Zweifel im Einzelfall fatal, weil die Erkrankung genau die schlimmen Verläufe nehmen kann, die Frau Zietze eben erwähnt hat.

Die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder ist naturgemäß schwierig. Ich würde das gar nicht so ausdrücken wollen, dass man Evidenz überträgt, sondern dass man die Erfahrungen, die man im Erwachsenenalter hat, insofern überprüft, ob sie auch für das Kindesalter gelten könnten. Hier haben wir, was die Evidenzlage im Kindesalter angeht, bisher nur wenige Fallberichte. Tatsächlich ist die Übersichtsarbeit, die kürzlich in der Zeitschrift „Blood“ erschienen ist, die ein Real-Life-Szenario abbildet – Erstautorin ist eine Frau Dutt aus Großbritannien –, die Arbeit, die am allermeisten Kinder und Jugendliche auflistet. An der Anzahl sind das vier im Alter zwischen drei und 17 Jahren. Die Hauptnebenwirkung, die wir bei Caplacizumab erwarten würden, nämlich ob eine Blutung im Kindesalter auftritt oder nicht, lässt sich aktuell nicht vergleichend zu der Erwachsenensituation darstellen, weil die Kinder, die bisher behandelt worden sind, diese Nebenwirkungen nicht gezeigt haben. Aber die Anzahl ist viel zu gering, um hier eine endgültige Aussage zu treffen.

Aus pädiatrischer Sicht – und so haben wir es in unserer Eingabe formuliert – würden wir uns vor dem Hintergrund, dass es eine extrem seltene, aber im Zweifel extrem schwerwiegend verlaufende Erkrankung ist, wünschen, dass wir die Substanz Caplacizumab auch im Kindesalter und durchaus in der Altersgruppe unter zwölf Jahren anwenden können. Ich denke, das ist im Einzelfall über den Status der Orphan Drug oder über ein Compassionate Use durchaus möglich. Wir würden aber, um weitere Evidenzdaten bekommen zu können, empfehlen, dass ein begleitendes Register eingerichtet wird, das Behandlungen bei Kindern und Jugendlichen mit Caplacizumab dokumentiert und so eine Nachverfolgung von Wirksamkeit und eventuellen Nebenwirkungen erlaubt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Weber. – Dann sofort zum letzten Punkt die Frage an den Unternehmer: Gibt es so etwas vielleicht rudimentär? Ist an so was gedacht, oder hat sich die EMA über ein solches begleitendes Register zur kontinuierlichen Dokumentation Gedanken gemacht? Wir haben einmal geschaut und haben nichts gefunden. Die Frage, die für uns relevant ist, ist: Gebe es irgendetwas, auf das man aufsetzen könnte, oder müsste das jetzt komplett neu aus dem Boden gestampft werden? Das ist an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet, bevor ich die Fragerunde der Bänke und der Patientenvertretung eröffne. – Frau Dr. Szilagyi, bitte.

**Frau Dr. Szilagy (Sanofi-Aventis):** Es gibt tatsächlich ein gesamtdeutsches TTP-Register. Dieses wird organisiert und geleitet und Frau Dr. von Auer; das ist die Hämostasiologin an der Uniklinik Mainz. Das Register wurde 2016 als ein lokales Register aufgebaut und ist seit wenigen Monaten für alle deutschen Zentren geöffnet, die daran teilnehmen möchten. Das Design dieses Registers erfasst jedoch nur erwachsene Patienten; Einschlusskriterium ist ab 18 Jahre. Sanofi ist nicht Sponsor dieser Studie und hat daher keinen Einfluss auf das Register. Dieses Register erfasst alle TTP-Fälle, unabhängig von der Behandlung mit Caplacizumab. Nun hat die Erfahrung seit der Zulassung von Caplacizumab gezeigt, dass Real-World-Daten durch Ärzte und Investigatoren selbst gesammelt werden. Mittlerweile sind drei Datensammlungen dazu veröffentlicht worden, einmal aus Deutschland, einmal aus Großbritannien, einmal aus Frankreich. Wie Herr Weber gerade gesagt hat, sind in der Auswertung aus Großbritannien insgesamt vier pädiatrische Fälle veröffentlicht worden. Ich denke, dass es im Rahmen dieser Real-World-Datensammlung unter Umständen auch zu einer Sammlung von Daten bei Kindern kommen kann. Wie gesagt, auf das Design des Registers an sich haben wir keinen Einfluss, und es gibt auch kein internationales Register, das diese Fälle sammeln würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Ich habe die erste Wortmeldung von Frau Teupen. – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an die Experten – Herr Weber hat es schon ausgeführt –, wie weit sich die Patienten mit einer aTTP von Kindern und Jugendlichen in dieser Indikation unterscheiden. Vielleicht können Sie das noch einmal sagen. Oder die andere Frage: Würden Sie Jugendliche oder Kinder auf jeden Fall mit Caplacizumab behandeln?

**Herr Prof. Dr. Weber (Uniklinik Köln):** Darf ich auf diese Frage antworten, ist das in Ordnung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, selbstverständlich.

**Herr Prof. Dr. Weber (Uniklinik Köln):** Frau Teupen, vielen Dank für Ihre Frage. – Wie ich schon sagte, ist die erworbene TTP im Kindesalter noch viel seltener als im Erwachsenenalter, aber im Rahmen der Differentialdiagnose der thrombotischen Mikroangiopathien eine der ersten Differentialdiagnosen, die wir ausschließen. Die häufigste Form der thrombotischen Mikroangiopathien im Kindes- und Jugendalter ist das hämolytisch-urämische Syndrom, das wiederum eine ganz andere Behandlung erfordert. Die aTTP ist die erste Diagnose, die wir ausschließen.

Es gibt für die aTTP keine Standardbehandlung. Wir haben in unseren Leitlinien durchaus Empfehlungen für die Behandlung, aber die Daten, die es zur Substanz Caplacizumab aus dem Erwachsenenalter gibt, lassen vermuten, dass diese Form der Therapie, die im Wesentlichen auf einer Plasmaaustauschtherapie beruht, die ein invasives Verfahren darstellt, was wieder ganz eigene potenzielle Komplikationen hat, verkürzt werden kann und dass sich die Patienten schneller wieder erholen. Das heißt, hier hätte eine Behandlung mit Caplacizumab die Chance, ein potenziell nebenwirkungsträchtiges Verfahren, das wir bisher anwenden, zu verkürzen und eine schwerwiegende Erkrankung, die zum Tod führen kann, schneller, rascher zu behandeln. Das sind die Vorteile.

Nach den bisherigen Fallberichten, die es gibt – und das sind nur wenige –, scheint sich diese Erwartung zu erfüllen. Man muss immer betrachten, ob es hier einen Publikations-Bias gibt. Wir wissen nicht, wie viele Kinder im Zweifel ohne ein positives Ergebnis behandelt worden sind; da sind wir auch entsprechend vorsichtig. Aber die Wirkweise des Medikaments und die bisherigen Daten lassen darauf schließen, dass es eine sehr sinnvolle Ergänzung unseres Armamentariums, was diese Erkrankung betrifft, darstellen kann. Wir möchten aber, dass diese Annahme verfestigt wird. Da wir nicht sehen,

dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in absehbarer Zeit eine prospektive Studie im Kindesalter möglich ist, würden wir, wie wir das bei anderen seltenen Erkrankungen, bei anderen Behandlungsansätzen, schon erfolgreich durchgeführt haben, für ein idealerweise internationales pädiatrisches Register für diese Indikation und die Behandlung plädieren, um relativ zeitnah Erfahrungen zu sammeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Weber. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe zwei Fragen. Zur ersten Frage: Es gibt wenige Fallberichte zur Behandlung von Kindern bzw. Jugendlichen mit Caplacizumab. Ich habe aber dem Dossier – das ist in der Nutzenbewertung durch die Fachberatung Medizin aufgearbeitet worden – entnommen, dass es doch einige Kohortenstudien von Kindern und Jugendlichen mit dieser Erkrankung gibt. Da hätte ich die Schlussfolgerung, die aus unserer Nutzenbewertung gezogen worden ist, dass der Verlauf relativ ähnlich ist, dass der Schweregrad relativ ähnlich ist. Ich würde trotzdem auf den einen Endpunkt zurückkommen, der für uns in der Nutzenbewertung der Hauptendpunkt war, nämlich das Auftreten der Rezidive. Von dem haben wir den Zusatznutzen abgeleitet. Ein wesentlicher Faktor damals war, dass sich die Rezidive vor allen Dingen an Thrombozytenwerten festmachen. Es ist für uns etwas schwierig, solche Laborwerte heranzuziehen. Die Argumentation war, dass die Rezidive lebensbedrohlich sind und dass man nicht erst auf Symptome wartet, sondern bereits von den Thrombozyten ausgehend eine Behandlung einleitet. Daher meine Frage: Würden Sie Rezidive oder solche Episoden, die da auftreten, vom Schweregrad als genauso bedrohlich definieren und beschreiben, wie wir das bei Erwachsenen letztendlich beurteilt bzw. im Stellungnahmeverfahren erläutert bekommen haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich würde zunächst wieder Herrn Weber um eine Antwort bitten und dann vielleicht ergänzend den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Weber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Weber (Uniklinik Köln):** Vielen Dank, Frau Wenzel-Seifert, für ihre Frage. – Das ist, wie gesagt, rein klinisch wie folgt zu beantworten: Wir würden all unser Streben darauf richten, in jedem Fall zu versuchen, dass, wenn wir diese Erkrankung diagnostiziert haben, im weiteren Verlauf eine Exazerbation der Erkrankung, ein Rezidiv – das ist in den bisherigen Publikationen ganz unterschiedlich definiert und auch mit Zeitangaben belegt –, die Primärsymptomatik, die im Zweifel extrem schwerwiegend war, nicht mehr auftritt. Das heißt, die Thrombozytenzahl ist bei der TTP durchaus ein geeigneter Parameter, um eine Exazerbation, respektive ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Das heißt, wir würden frühzeitig eine adäquate Therapie einleiten, um schwerwiegende Komplikationen – das sind insbesondere die neurologischen und weniger häufig die renalen Komplikationen – zu vermeiden. Wir würden das Rezidiv durchaus aus einer Kombination von Einzelparametern des Blutbildes und der Urinuntersuchung diagnostizieren können und frühzeitig behandeln, weil wir – und jetzt komme ich zur Beantwortung Ihrer Frage – den potenziellen Schweregrad eines Rezidivs als genauso hoch ansehen wie die Primärerkrankung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – pU vielleicht noch eine Ergänzung dazu, oder sehen Sie das genauso?

**Frau Dr. Szilagyi (Sanofi-Aventis):** Ich kann mich den Ausführungen von Herrn Weber nur anschließen. Jedes Rezidiv ist eine neue Episode der Erkrankung, jedes Rezidiv ist lebensbedrohlich. Die zur Verfügung stehenden Registerauswertungen zu aTTP bei Kindern beruhen auf sehr wenigen Berichten. Hier möchte ich zumindest eine Erfahrung von sieben Kindern aus Japan anführen. Sie wurden

sicherlich nicht über einen sehr langen Zeitraum nachverfolgt, aber hier weiß man, dass bei sieben Episoden ein Fall tödlich verlief, und das war beispielsweise ein Rezidiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage dazu?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Eigentlich habe ich noch eine zweite Frage. Ich weiß nicht, ob die Meldung angekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann stellen Sie die zweite Frage, danach kommen Frau Behring und Herr Meijda.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Die zweite Frage bezieht sich auf die vom pU eingereichte Simulationsstudie; diese pharmakokinetische pharmakodynamische Populationsmodellierungsstudie mit darauf aufbauender Simulation, um es einmal vollständig vorzulesen. Ich gestehe, dass ich da keine Expertin bin. Ich kann es mir bei pharmakokinetischen Daten gut vorstellen. Ich glaube, dass ich das so einigermaßen verstanden habe. Mir ist nicht ganz klar geworden, was an Pharmakodynamik simuliert worden ist. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Dr. Kienitz.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Ich muss gestehen, dass wir auch nicht die Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Experten sind. Diese Studie, die Sie ansprechen, war von der EMA im Arm des PIP gefordert worden, dass man versucht, auf diese Art und Weise gewisse Erkenntnisse zu gewinnen, weil der EMA durchaus bewusst war, dass es schwierig ist, im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie Daten zu erheben. Insofern hat man sich diese Studie in Verabredung mit der EMA überlegt und entsprechend konzipiert. Über die Details, muss ich gestehen, können wir Ihnen jetzt keine erschöpfende Auskunft geben. Wir sind der Ansicht, wenn die mit den Fachexperten der EMA entsprechend abgestimmt und durchgeführt wurde, dass die Daten, die von der EMA im Rahmen des PIP gefordert worden waren, vorgelegen haben, ausreichend waren, weil die EMA sonst die Zulassung sicherlich nicht erteilt hätte. – Mehr kann ich Ihnen leider zu dem Thema Pharmakodynamik an der Stelle auch nicht sagen. Wir, die wir heute hier sitzen, sind leider keine Pharmakologen. Da müssen wir leider passen.

**Frau Dr. Szilagyi (Sanofi-Aventis):** Vielleicht kann ich ganz kurz dazu ergänzen. Was da simuliert wurde, war die Blockade der von-Willebrand-Faktor-Aktivität. Das ist der pharmakodynamische Outcome-parameter, der in dieser Studie im Ergebnis bewertet wurde, also mit welcher Dosis man in Abhängigkeit von welchem Gewicht eine vollständige Inhibition des von-Willebrand-Faktors erreichen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Frau Wenzel-Seifert, zufrieden, oder?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das war genau die Frage. Ich wollte wissen, welcher pharmakodynamische Parameter das ist. Die Frage ist beantwortet, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Behring von der Arzneimittel-Abteilung und dann Herrn Meijda von der FB-Med.

**Frau Dr. Behring:** Ich komme auf die Ausführungen von Frau Szilagyi zurück. Sie haben gesagt, dass es weltweit bereits verschiedene strukturierte Datensätze gibt, und Sie haben mehrmals betont, dass Sie als pharmazeutischer Unternehmer keinen Einfluss darauf haben. Ich entnehme daraus, dass Sie darauf nicht unbedingt Einfluss nehmen wollen oder diese Datensätze zusammenführen wollen. – Das ist die eine Sache, die ich fragen wollte.

Dann hätte ich noch eine Frage an Herrn Weber. Gibt es Unterschiede in der Behandlung international? Ist Ihnen das bekannt? Gibt es da sehr unterschiedliche Standardtherapien oder auch Unterschiede in der Eingruppierung dieser Erkrankungen, sodass man diese Daten überhaupt zusammenführen könnte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Behring. – Als Erstes der pU, dann Herr Weber zu der Frage Standard international.

**Frau Dr. Szilagyi (Sanofi-Aventis):** Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es einfach keine großen Datensammlungen. Es gibt diese lokal organisierten Register. Hier ist vor allem das französische Register zu nennen, das sicherlich weltweit das größte darstellt, es gibt eines in den USA in Oklahoma, und es gibt ein relativ gut organisiertes Register in Japan. Wir haben mittlerweile eins in Deutschland, und es gibt noch ein Register in Großbritannien. Die werden alle von einzelnen Experten organisiert und geleitet. Die sind tatsächlich alle unabhängig von Sanofi gewesen, und bisher gibt es keine Aktivitäten oder Planungen, diese Register zusammenzuführen. Es wäre wünschenswert, da stimme ich ihnen zu, das wurde auch intern diskutiert, aber solche Aktivitäten sind unabhängig von uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Weber zum zweiten Teil, zum internationalen Behandlungsstandard.

**Herr Prof. Dr. Weber (Uniklinik Köln):** Vielen Dank. Bei der Frage ging es um den Behandlungsstandard international. Wir tun uns mit Behandlungsstandards schon national schwer. Also, von Standards in der Behandlung zu sprechen, halte ich für nicht richtig. Es gibt Empfehlungen zur Behandlung. Diese Behandlungsempfehlungen umfassen in der Summe, wie ich schon sagte, invasive, aber insbesondere auch teure Behandlungswege, die in dieser Form praktisch in der westlichen Welt möglich sind. Weltweit gesehen, glaube ich, gehe ich nicht zu weit, wenn ich sage, dass die Kinder mit dieser Erkrankung sehr schlecht zu therapieren sind, weil der Zugang zur Therapie, wenn ich zum Beispiel von der Plasmatherapie, von Plasmaaustauschverfahren spreche, einfach nicht vorhanden ist. Die immunsuppressive Therapie, die teilweise ergänzend eingesetzt wird, ist, wenn man einmal von Steroiden, also Glykocortikoiden absieht, extrem teuer. Ich spreche hier auch von Orphan Drugs, wie zum Beispiel Rituximab, also ein B-Zell-Inhibitor. Das Medikament ist weltweit nicht verfügbar. Die Abfolge und die Komposition der Therapie ist nicht standardisiert. Es sind, wie gesagt, Empfehlungen einzelner Leitlinien, die sich auf Expertenmeinungen und eine geringe Evidenz stützen. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Dann Herr Meijda, FB-Med, und dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung. – Herr Meijda, bitte.

**Herr Meijda:** Guten Tag! Vielen Dank. – Unsere Frage richtet sich auch an Herrn Professor Weber. Könnten Sie uns bitte die etwaigen Unterschiede und Gemeinsamkeiten zu Diagnose, Prognose und Therapie zwischen einer ersten und einer späteren aTTP erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Weber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Weber (Uniklinik Köln):** Wenn ich darf. Ich habe die Frage nicht genau verstanden, aber ich glaube, ich habe meinen Namen vernommen, dass die Frage an mich gestellt war. Ich versuche es einmal. Ich habe die Frage so verstanden, dass es um die Bitte ging, die möglichen Ähnlichkeiten oder Unterschiede einer Primärerkrankung von möglichen Rezidiven noch einmal darzustellen.

Letztendlich äußert sich die erworbene TTP, wie viele andere Erkrankungen auch, mit dem Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie; das ist sozusagen das histologische Korrelat dieser Erkrankung. Zur thrombotischen Mikroangiopathie führen im Kindesalter verschiedene Erkrankungen. Die häufigste – das habe ich eben, glaube ich, schon mal gesagt – ist das hämolytisch-urämische Syndrom. Die erworbene TTP ist aber die erste Differentialdiagnose, die deshalb so wichtig ist, weil sie einen ganz anderen dezidierten Zugang zur Behandlung erfordert, nämlich den des Plasmaaustausches. In der Primärtherapie geht es im Wesentlichen um die Aktivitätsbestimmung der ADAMTS13, also des Enzyms, das letztendlich den von-Willebrand-Faktor kontrolliert und eine unkontrollierte Thrombosierung, insbesondere von kleinen Gefäßen, verhindert.

Im weiteren Verlauf, also bei einem potenziellen Rezidiv, bemühen wir uns, dieses schon im Vorfeld durch die Veränderung bestimmter Markerparameter zu erkennen. Darüber haben wir eben schon kurz gesprochen. Da spielt zum Beispiel die Thrombozytenzahl eine Rolle, aber auch der Hb-Wert und die Hämoglobinausscheidung als Zeichen für die Hämolyse. Aber selbstverständlich wird auch bei einem potenziellen Rezidiv die ADAMTS13-Aktivität bestimmt. Es ist nur leider so, dass der labortechnische Umlauf, bis hier Ergebnisse zu erwarten sind, sehr standortverschieden ist. An unserem Standort haben wir das Glück, dass wir das innerhalb von 24 Stunden bekommen; das ist aber nicht grundsätzlich so. Es kann zum Teil bis zu drei Tagen dauern, bis man ein Ergebnis zu ADAMTS13-Aktivitäten bekommt. So lange kann man im Zweifel mit einem Therapiestart nicht warten. Insofern ist hier, insbesondere bei bekannter Grunderkrankung und dem Hinweis auf ein Rezidiv, ein sehr früher Therapiebeginn geboten, um einen schweren Verlauf zu verhindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Weber. – Herr Meijda, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Meijda:** Das beantwortet unsere Frage, ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Morgen! Ich habe zwei Nachfragen zu dem, was diskutiert wurde, einmal zu dem Themenkomplex Standard. Da haben Sie, Herr Professor Weber, betont, dass es im Grunde genommen keinen Standard gibt, eigentlich nur Empfehlungen. Aber das, was Sie jetzt beschrieben haben, klingt für mich schon so, wie man es auch bei den Erwachsenen machen würde. Den Unterschied zu den Erwachsenen, zumindest im deutschen Versorgungskontext, gibt es offenbar nicht. Oder würden Sie das anders sehen? – Das ist die erste Frage.

Die zweite kreist auch um das Thema Register. Sie haben vorgeschlagen, dass ein Register aufgebaut werden sollte. Gerade wenn es indikationsbezogen und nicht substanzbezogen ist, sind das eher ärztliche Initiativen, sodass ich Sie fragen möchte, ob da von Ihrer Seite irgendetwas angedacht ist und ob es nicht vielleicht zumindest ein pragmatischer Ansatz wäre, sich erst einmal an dieses Register für Erwachsene in Deutschland anzugliedern, gerade vor dem Hintergrund, dass es unterschiedliche Versorgungskontexte in der Welt gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Weber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Weber (Uniklinik Köln):** Frau Holtkamp, vielen Dank für Ihre Frage. – Sie benennen zwei sehr wichtige Aspekte. Ihre erste Frage möchte ich im Grunde fast so bestätigen, wie Sie sie formuliert haben: Ja, es ist so. Weil wir im Erkrankungsverlauf und in der Erkrankungsschwere durchaus Parallelen zu den erwachsenen Patienten sehen, ist sowohl der diagnostische als auch der therapeutische Angang sehr ähnlich. Das ist einer der Gründe, warum wir uns in der Pädiatrie von der Substanz einen echten Mehrwert erhoffen.

Die zweite Frage, wie man ein solches Register erstellen könnte, ist auch ganz wesentlich. Ich denke, Frau Szilagyi hat eben schon die Problematik benannt, die es mit sich brächte, wenn sich die Pädiater schlichtweg an das Erwachsenenregister anschließen. Zum einen müsste hier die Bereitschaft bestehen, dass dieses Register überhaupt für pädiatrische Patienten geöffnet wird. Man müsste sich überlegen, ob die entsprechenden Plattformen gegeben sind, um das zu ermöglichen. Hier geht es um ganz verschiedene, auch logistische Schwierigkeiten, die die Datenerhebung oder die Datenqualität betreffen. Ich nenne nur ein Stichwort: Üblicherweise hat ein Register ein internes Datenqualitätssystem, das zum Beispiel bei erwachsenen Patienten ganz andere Normbereiche definiert, als es in der Pädiatrie notwendig wäre. Das heißt, hier müsste das gesamte Dateneingabesystem überarbeitet und aktualisiert werden.

Insofern möchte ich Ihre Nachfrage so beantworten, dass es auf jeden Fall Sinn macht, dass sich internistische und pädiatrische Initiativen idealerweise absprechen und angleichen, nicht zuletzt, um einen späteren Transfer von Patienten von einem in das andere Register zu ermöglichen, dass aber die gemeinsame Führung eines Registers eine enorme logistische Herausforderung ist, die – das muss man einfach sagen – Geld kostet, richtig viel Geld kostet. Auch wenn das ärztliche Interesse an einem solchen Register sicherlich sehr hoch ist und wir vonseiten unserer Fachgesellschaft diese Daten sammeln und versuchen werden, sie zusammenzuführen, so ist ein ordentliches Register, das den Anspruch erfüllen kann, eine möglichst lückenlose und nachhaltige Datensammlung zu gewährleisten, eine wirklich große logistische und finanziell aufwendige Geschichte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor. – Frau Szilagyi ergänzend.

**Frau Dr. Szilagyi (Sanofi-Aventis):** Ich möchte hierzu noch ergänzen. – Ich kann mich Herrn Weber nur anschließen. Wenn man an die Anzahl der Patienten denkt, die wir pro Jahr erwarten – als Beispiel: über 16 Jahre wurden im französischen Register, das extrem gut organisiert ist, 16 Patienten registriert, in der britischen Kohorte wurden über eineinhalb Jahre vier Patienten registriert –, ist es wirklich schwer, auf nationaler Ebene ein sinnvolles Register aufzubauen. Das wollte ich gern an der Stelle noch sagen. Ein pädiatrisches Register hätte sicherlich andere Anforderungen als ein Register für die Erwachsenen, weil beispielsweise Fragebögen zur Erfassung von Lebensqualität oder neurokognitiver Leistungsfähigkeit für Kinder völlig anders aussehen als für Erwachsene und hier auch validierte Fragebögen nötig wären. Ein solches Register wäre, gerade in Anbetracht der geringen Patientenzahlen, enorm schwierig zu organisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Frau Holtkamp, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, ist beantwortet. Leider spielt Geld überall eine Rolle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt schaue ich einmal: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit

geben, die aus seiner Sicht relevanten Punkte der letzten Dreiviertelstunde zusammenzufassen, und dann könnten wir diese Anhörung beenden. Wer macht das für den pU? – Frau Zietze, bitte.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich fasse gerne die für Sanofi wesentlichen Aspekte der heutigen Diskussion zusammen. Caplacizumab ist eine wichtige neue Therapie für Jugendliche ab zwölf Jahren, die an einer akut lebensbedrohlichen Erkrankung, der aTTP, leiden. Wir haben gehört, dass die Krankheit extrem selten ist. Deshalb konnte keine vergleichende Evidenz in dieser Altersgruppe generiert werden. Es gibt jedoch mehrere Einzelfallberichte, die hier erwähnt und diskutiert wurden, und das ist die beste verfügbare Evidenz. Wir haben außerdem gerade gehört, dass der therapeutische Ansatz bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar ist. Wie im Dossier und in unserer Stellungnahme aufgeführt, sind auch Wirkmechanismus und Pathogenese vergleichbar, und man kann davon ausgehen, dass die Wirksamkeit ebenfalls vergleichbar ist. Aus unserer Sicht daher nach wie vor der Standpunkt, dass die positiven Effekte und damit der Zusatznutzen bei Erwachsenen, der über die Studie HERCULES anerkannt wurde, auf die Population der Jugendlichen übertragen werden sollte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für Ihre Zusammenfassung. – Herzlichen Dank für das Beantworten der Fragen, die gestellt worden sind. Wir werden selbstverständlich bei unseren weiteren Beratungen berücksichtigen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen im Unterausschuss Arzneimittel um 11 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr