



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Apadamtase alfa (D-1109)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Januar 2025  
von 15:02 Uhr bis 15:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Dr. Fanter

Herr PD Dr. Hahn

Frau Serdani-Neuhaus

Frau Dr. Brück

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik Köln**:

Frau Prof. Dr. Habbig

Herr Prof. Dr. Brinkkötter

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)**:

Herr Dr. Hassenpflug

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**:

Herr Prof. Dr. Miesbach

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

Herr Hr. Prof. Dr. Bommer

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigen Sie bitte, wir sind eine Viertelstunde zu spät, aber die vorherigen Anhörungen haben sich etwas länger hingezogen. Wir sind jetzt bei TOP 4.1.7 bei Apadamtase alfa, eine Enzyersatztherapie zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit cTTP.

Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun, das unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen worden ist. Deshalb sind die Basis der heutigen Anhörung zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des G-BA vom 2. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Takeda GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, vom Universitätsklinikum Köln, Frau Professor Dr. Sandra Habbig und Herr Professor Dr. Paul Brinkkötter, vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Herr Dr. Hassenpflug, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Übung folgend die Anwesenheit feststellen, nachdem ich Ihnen allen noch ein gutes neues Jahr gewünscht habe. Weil wir heute erst den 6. Januar haben, geht das noch. Für den pharmazeutischen Unternehmer Takeda müssten anwesend sein Frau Dr. Fanter, Herr PD Dr. Hahn, Frau Serdani-Neuhaus und Frau Dr. Brück, für die Uniklinik Köln Frau Professor Dr. Habbig und Herr Professor Dr. Brinkkötter,

(Frau Prof. Dr. Habbig, Uniklinik Köln: Er ist nicht da, ich vertrete ihn mit.)

für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr Dr. Hassenpflug, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr Professor Dr. Miesbach, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Bommer und Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das von Takeda?

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Fanter, Sie haben das Wort. Bitte.

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Haben Sie vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, im Rahmen der mündlichen Anhörung heute auf Ihre offenen Fragen zur Nutzenbewertung von ADZYNMA als Enzyersatztherapie zur Behandlung des ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, kurz cTTP, eingehen zu können. Wir möchten heute gerne der Einfachheit halber vom Handelsnamen ADZYNMA sprechen, auch wenn es entgegen der üblichen Praxis ist. Gemeint ist damit natürlich der Wirkstoff rekombinantes ADAMTS13.

Zunächst möchte ich Ihnen seitens Takeda unser heutiges Team für die Anhörung vorstellen: Neben mir sind Frau Brück und Frau Serdani-Neuhaus anwesend, die beiden haben maßgeblich das Dossier erstellt, sowie Herr Hahn, der bei Fragen zur Statistik zur Verfügung steht. Mein Name ist Lena Fanter, und ich verantworte das Verfahren seitens Takeda.

Ich möchte eingangs gerne kurz darlegen, was das Krankheitsbild der cTTP charakterisiert, welche Probleme im aktuellen Therapieansatz bestehen und wo der ungedeckte medizinische Bedarf liegt, wie ADZYNMA diesen Bedarf adressiert und auf welcher Basis der Evidenz sich der Zusatznutzen von ADZYNMA ableiten lässt.

Die cTTP ist eine ultra seltene, lebensbedrohliche Blutgerinnungsstörung. Sie wird den thrombotischen Mikroangiopathien zugeordnet und kann unbehandelt in bis zu 90 Prozent zu thromboembolischen Ereignissen mit Todesfolge führen. Ursächlich für die Erkrankung sind Mutationen im ADAMTS13-kodierenden Gen, die zu einem schwerwiegenden Mangel des ADAMTS13-Enzyms führen. Dieses Enzym ist aber in der Physiologie der primären Hämostase elementar. Ohne dieses Enzym können – einfach gesprochen – Blutgefäße verstopfen. Mikrothromben oder auch größere thrombotische Ereignisse äußern sich im ersten Schritt durch Thrombozytopenien, mikroangiopathische hämolytische Anämie und Organischämien. Dies kann in der Folge an verschiedenen Organen massive Schädigungen verursachen, wie beispielsweise akutes Nierenversagen, Schlaganfälle oder Herzinfarkte, die tödlich verlaufen können.

Auch der Innovationsausschuss des G-BA stellt in der Projektbeschreibung zur Förderung der S3-Leitlinie in der TTP die Seltenheit der Erkrankung, die möglichen schwerwiegenden Folgen und die Relevanz der Früherkennung heraus.

Welche Limitationen bestehen mit der aktuellen Therapie? Bislang werden diese Patienten mit Plasmainfusionen behandelt. Diese gehen mit deutlichen Limitationen einher, die ich gerne in drei zentrale Aspekte aufschlüsseln möchte: Erstens. Die Krankheitskontrolle unter Plasmatherapie ist das Schwert. Das liegt darin begründet, dass die ADAMTS13-Konzentration im Plasma nicht standardisiert ist und somit Unklarheit bezüglich der tatsächlich infundierten Menge ADAMTS13 besteht. Eine unzureichende Substitution des fehlenden ADAMTS13, das ist durch Studien belegt, kann weitere akute cTTP-Episoden mit potenziell schwerwiegenden Folgen für die betroffenen Patienten auslösen.

Zweitens. Plasmainfusionen können vielfältige, mitunter schwerwiegende Nebenwirkungen haben. Es können immunologische Reaktionen auf bestimmte Plasmabestandteile ausgelöst werden, die häufig die Gabe von Glucocorticoiden und/oder Antihistaminika notwendig machen. Diese Reaktionen können bis zum lebensgefährlichen anaphylaktischen Schock reichen. Insbesondere durch die lebenslange Therapienotwendigkeit sind die betroffenen Patienten unter Plasmatherapie ein Leben lang diesem hohen Risiko ausgesetzt.

Drittens. Die Plasma-Prophylaxe bedeutet für die Patienten eine Infusion mit hohen Volumina alle zwei bis drei Wochen und das lebenslang. Der damit einhergehende zeitliche Therapieaufwand ist hoch. Das stellt die Vereinbarkeit mit dem normalen Alltag, wie zum Beispiel Beruf und Familie, vor große Herausforderungen. Die Folge können signifikante Probleme mit der Adhärenz zur Prophylaxebehandlung sein, wodurch Patienten mit dieser schwerwiegenden Blutgerinnungsstörung potenziell untertherapiert bleiben. In Summe können die Patienten mit einer Plasmatherapie nicht ausreichend behandelt werden.

Die Zulassung von ADZYNMA als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen durch die EMA bestätigt den hohen medizinischen Bedarf in dem Anwendungsgebiet und den besonderen Stellenwert von ADZYNMA für diese Patienten. ADZYNMA kann die aktuellen Probleme in der Versorgung decken, indem der ursächliche Enzymmangel durch eine Enzyersatztherapie adressiert wird.

ADZYNMA ermöglicht eine verlässliche Krankheitskontrolle durch eine standardisierte und zielgerichtete Substitution des fehlenden Enzyms. Es werden dabei maximale ADAMTS13-Spiegel von 100 Prozent erreicht, verglichen mit nicht einmal 20 Prozent unter Plasmatherapie, wie es in der Studie war. ADZYNMA reduziert das Risiko unerwünschter Ereignisse gegenüber Plasmatherapien. So werden vor allem allergische Reaktionen vermieden. ADZYNMA reduziert die Therapielast erheblich, weil es eine Therapie mit

geringem Volumeneinsatz ist, und die Patienten können die Behandlung selbst in wenigen Minuten auch zu Hause durchführen. In der Gesamtschau können die Patienten somit ein normales Leben führen.

Wie können wir diese Vorteile mit Evidenz belegen? Mit der Zulassungsstudie ist uns gelungen, was von vorneherein absehbar sehr herausfordernd war: eine randomisiert kontrollierte Studie mit aktivem Kontrollarm in einer so extrem seltenen Erkrankung. Wir sind stolz darauf, nicht nur Ergebnisse einer einarmigen Studie vorlegen zu können, wie es in so ultraseltenen Erkrankungen oft der Fall ist, sondern eine in Abstimmung mit der EMA konzipierte Studie mit aktivem Kontrollarm.

Das Crossover-Design stellt damit laut EMA die bestverfügbare Evidenz dar. Wir konnten trotz der wenigen Patienten und der limitierten Power relevante Erkenntnisse im Indikationsgebiet gewinnen. Die Studie belegt eine verbesserte Krankheitskontrolle unter ADZYNMA. Subakute cTTP-Ereignisse, die eine frühe Therapieeinleitung erfordern, da sie unbehandelt zu schwerwiegenden Folgen wie anhaltenden Organschäden führen können, konnten in der Zulassungsstudie bedeutsam reduziert werden.

Die Studie belegt auch ein verbessertes Sicherheitsprofil im Vergleich zur Plasmatherapie. Dies zeigt sich bei ADZYNMA in den reduzierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und allergischen Reaktionen im Vergleich zur Plasmagabe. Demzufolge wurde die Gabe von Glucocorticoiden zur Behandlung von Nebenwirkungen der Plasmatherapie in der Studie unter ADZYNMA auf null reduziert.

Abschließend möchte ich meine wichtigsten Punkte kurz zusammenfassen: Patienten mit dieser extrem seltenen, potenziell lebensbedrohlichen Blutgerinnungsstörung können unter der aktuellen Therapie einer Plasmainfusion nicht ausreichend behandelt werden. Unter Plasmatherapie besteht sowohl hinsichtlich der Krankheitskontrolle als auch bezüglich des Nebenwirkungsprofils ein hoher medizinischer Bedarf. ADZYNMA hat einen Paradigmenwechsel in der Therapie der cTTP eingeläutet.

Erstmals steht eine zugelassene, rekombinant hergestellte Enzymersatztherapie zur Verfügung, die zielgerichtet den ursächlichen Enzymmangel substituiert, die Erkrankung damit verlässlich kontrolliert und ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber der Plasmatherapie vorweist. Gleichzeitig befreit die Enzymersatztherapie Patienten von dem enormen Aufwand, der mit jeder einzelnen Plasmainfusion einhergeht.

Für eine so seltene Erkrankung liegt uns hier ein starkes Evidenzpaket vor. Gleichwohl sind wir uns der Limitationen bewusst, die mit dem Crossover-Design einhergehen und die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzes erschweren. Wir konnten jedoch mit der vorliegenden RCT und vor dem Hintergrund der geringen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet und der Studie in mehreren Endpunkten statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von ADZYNMA aufzeigen. Diese belegen den Zusatznutzen, der sich für die betroffenen Patienten ergibt. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Fanter, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben hier einen Wirkstoff, der zur Prophylaxe und zur Behandlung akuter Episoden der cTTP zugelassen ist. Deshalb die Frage: Wie ist die klinische Bedeutung einer Vermeidung oder klinischen Verzögerung von TTP-Schüben für Patientinnen und Patienten mit cTTP einzuschätzen, damit wir uns zunächst ein Bild von der Krankheitslast und von der Problematik machen können? Wer kann und möchte dazu als erstes etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann kurz anfangen, obwohl ich nicht der am meisten behandelnde Arzt bin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Herrn Miesbach als nächstes. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, ganz wichtig dabei ist, dass dieses Krankheitsbild nicht homogen ist. Obwohl es so selten ist, ist es ziemlich inhomogen. Patienten werden in unterschiedlichen Altersgruppen diagnostiziert. Wir haben eine unterschiedliche Schwere der Erkrankung. Das ist exakt die Frage, die Sie stellen, Herr Hecken. Wer braucht die Prophylaxe, und wer ist mit dem jetzigen Spektrum gut bedient? Ich glaube, es ist fair, wenn wir die Experten der Reihe nach durchgehen, weil wir in der Diskussion gemerkt haben, dass das jeweilige Erleben und das Patientenkollektiv, das die Expertinnen und Experten haben, durchaus unterschiedlich sind. Es reicht von sehr früh diagnostizierten TTP-Patienten bis zu welchen, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Deshalb sind hier die Pädiatrie, die Gerinnung und die Nephrologie vertreten, jetzt aber auch durch die Pädiatrie, weil wirklich alle Fachgebiete diese Patienten sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich beginne mit Herrn Miesbach, weil er sich als erstes gemeldet hat, dann gehen wir alle durch. Herr Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** In Ergänzung zu dem sehr schönen Bericht von Takeda und Herrn Wörmann: Das ist in der Tat eine sehr heterogene Erkrankung. Es gibt ein Register, das Kollegen in der Schweiz in Bern mit 130 Patienten führen, was angesichts der seltenen Erkrankung enorm ist. Anhand dieses Registers sieht man, dass schon sehr früh Manifestationen möglich sind. Etwa 20 bis 30 Prozent haben im Kindes- und Jugendlichenalter Manifestationen.

Wie unterscheidet sich die cTTP von der iTTP? Es treten eher arterielle Komplikationen, Niereninsuffizienz und auch eine relativ frühe Eklampsie bei schwangeren Patienten auf. Das sind alles Krankheitsbilder, die schubartig auftreten können, und die sowohl eine Behandlung, die deutlich über den Limitationen liegt, die wir mit FFP sehen, das wurde angesprochen, als auch prophylaktisch und ein Hometreatment ermöglichen. Das ist eine ganz andere Therapiemöglichkeit für Patienten, sich das zu Hause intravenös zu injizieren, als das zur regelmäßigen FFP-Gabe mit den möglichen Nebenwirkungen, Volumenüberdosierungen und allergischen Reaktionen zu machen.

Hinzu kommt vielleicht ergänzend, dass es anhand der Literatur immer wieder Berichte gibt, dass die Therapie der cTTP mit FFP nicht ausreichend ist. Es gibt aufgrund unterschiedlicher Gründe immer wieder Therapieversager unter FFP. Das wurde jetzt mit dem rekombinanten ADAMTS13 bislang noch nicht gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Miesbach. – Herr Professor Bommer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO):** Vielen Dank, dass ich Stellung nehmen darf. Bei der cTTP ist es besonders wichtig, auf die neurologischen Langzeitprobleme aufmerksam zu machen, die bei Patienten entstehen können, die nicht ausreichend kontrolliert sind. Insbesondere die ZNS-Beteiligung ist ein wichtiges Thema in der Morbidität der Patienten im langfristigen Verlauf. Aus eigener Erfahrung weiß ich, dass Patienten, die nicht rechtzeitig diagnostiziert werden und dann nicht konsequent behandelt worden sind, langfristige Einschränkungen mit Schlaganfällen, zum Teil in zweistelliger Zahl, im Laufe des Lebens zu tun haben und dann dauerhaft arbeitsunfähig oder berufsunfähig werden. Man schafft mit einer Frischplasmagabe in sehr vielen Fällen durchaus eine Kontrolle der Erkrankung, aber auch da gilt, dass die erreichbaren ADAMTS13-Spiegel deutlich niedriger liegen als die, die man mit der rekombinanten Variante der Therapie erreicht, sodass die Effizienz der Behandlung gelegentlich leidet, insbesondere dann, wenn die Patienten die Adhärenz zur Therapie nicht ausreichend wahrnehmen. Deshalb ist die rekombinante Form mit der Selbstapplikation eine Alternative, die vor allem die Compliance der Patienten erhöhen sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bommer. – Das waren jetzt die GTH und die DGHO. Herr Hassenpflug, ich sehe gerade Ihre Mail hier. Ich verstehe hier

alles sehr gut. Hat sonst noch irgendjemand Tonprobleme? Das müsste an Hamburg liegen. Stürmt es bei Ihnen, Herr Hassenpflug?

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Wir sind zu weit weg. – Aber vielleicht – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Frau Habbig habe ich als erstes, und dann sind Sie dran. Frau Professor Habbig, bitte.

**Frau Prof. Dr. Habbig (Uniklinik Köln):** Ich kann aus pädiatrischer Sicht berichten. Wir sehen vor allem die Kinder oder die Patienten, die schon sehr früh manifest sind. Es ist durchaus erstaunlich, dass es Menschen gibt, die ohne ADAMTS13 so lange ohne Manifestationen bleiben. Es gibt durchaus Berichte, dass die Kinder subklinisch die gerade genannten neurologischen Probleme doch im Alter erleben. Das eine jugendliche Kind, den wir seit dem frühen Kindesalter behandelt haben, hat in Schüben immer mit einem akuten Nierenversagen reagiert, nur um das einmal zu beschreiben. Wenn man das nicht behandeln würde, müsste man eine Dialysetherapie machen. Das ist für die Patienten hoch relevant und für die Kinder auch mit der Plasmagabe eine Volumentherapie und ein immunologischer Eingriff, der so nicht auf Dauer wünschenswert ist. Es ist etwas anderes, wenn man erst in späteren Jahren beginnt, aber wenn man das ab dem Kleinkindalter oder zum Teil ab dem Säuglingsalter behandelt, wäre diese zielgerichtete Therapie sinnvoller und auf jeden Fall eine Therapie notwendig, um die akuten Schübe bei den Patienten zu verhindern, die schon so früh manifest werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Habbig. – Herr Professor Hassenpflug,

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Entschuldigung, ich habe einige Teilsätze nicht gehört. Vielen Dank für die Gelegenheit, aus pädiatrischer Sicht zu ergänzen. Alles, was die Vorredner gesagt haben, gilt auch für die Pädiatrie. Ich glaube, hier ist hervorzuheben: Wir haben in der Pädiatrie vor allem zwei Probleme. Das erste ist, die Diagnose überhaupt zu stellen. Das ist häufig von erheblichen Verzögerungen begleitet. In diesen Zeiten passieren leider auch zum Teil irreversible Organschäden am ZNS oder anderen Organen. Das unterstreicht, dass auch die abortiven Schübe eine hohe Wichtigkeit haben und uns anzeigen, dass hier Behandlungsbedarf ist.

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt hören wir Sie nicht mehr.

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Natürlich ist der Aufwand zeitlich – –

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es hat bei „Der zweite Punkt ist...“ aufgehört. Herr Hassenpflug, wir haben sie hervorragend gehört, bis zu dem zweiten Punkt. „Der zweite Punkt ist“, und dann kam der Ausfall.

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Das ist der Behandlungsaufwand. Die Kinder verpassen die Schule, die Eltern verpassen die Arbeit. Die Heimselbstbehandlung, die mit dieser Therapie möglich ist, ist tatsächlich ein Game Changer. Wir haben auf jeden Patienten, den wir mit Standard of Care behandeln, einen bis zwei, bei denen wir es noch nicht initiiert haben, weil man es sich zwar für die Kinder wünscht, dass alle auf einer Prophylaxe sind, aber praktische Limitationen bestehen.

(Tonausfall)

Im echten Leben ist das limitiert, und hier ist ADZYNMA ein Meilenstein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt müssen Sie noch einmal bei den „praktischen Limitationen bestehen“ beginnen. Da war der Ton wieder weg. Wir verstehen aber jetzt, welches Problem Sie haben.

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Ich weiß nicht, was Sie nicht mehr gehört haben. Alles davor Gesagte ist richtig. Die Limitationen für Zeit und Venenzugang und kleinen Kindern Erwachsenenplasma zu transfundieren, sind wegen der Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen zunehmend in die Kritik gekommen. Mein Punkt ist: Es gibt doch eine ganze Reihe von Patienten, die wir führen, die aus genau diesen Gründen keine prophylaktische Therapie machen. Das ist etwas, was wir uns anders wünschen und hoffen, mit dem neuen Medikament umsetzen zu können. Die, die es gibt, die aber aus den genannten Gründen keine Therapie machen, werden statistisch nicht erfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, jetzt haben wir es auch für die Stenografin, in drei Anläufen zusammenhängend. Herzlichen Dank, Herr Dr. Hassenpflug. – Gibt es Fragen der Bänke, Patientenvertretung, FB Med? – Herr Annacker und Frau Frank von der FB Med. Herr Annacker, bitte.

**Herr Annacker:** Da wir gerade bei der Therapie waren, wäre meine Frage an die Kliniker und Klinikerinnen bezüglich der Therapie mit dem wie in der Studie erfolgten Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor-Konzentraten. Uns interessiert für das Verständnis, welche Rationale dem zugrunde liegt. Ich habe recherchiert, dass da wohl auch Teile dieses Enzymes enthalten sind. Aber man würde durchaus erst einmal denken, dass es etwas kontraproduktiv ist, da mit Gerinnungsfaktoren zu therapieren. Vielleicht könnten Sie das einmal ausführen. – Ich habe anschließend noch eine Frage an die Kliniker, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe als erstes Herrn Hassenpflug.

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Ich hoffe, Sie können mich hören. – Das ist tatsächlich versucht worden. Das ist mehr im angloamerikanischen Raum gemacht worden. Die Anteile an ADAMTS13 in diesen Konzentraten sind insgesamt so gering, dass das in unserem Dachverband nicht so umgesetzt worden ist. Die Mengen, die darin sind, sind gering. Darum sind die Empfehlungen klar formuliert, auf die anderen Verfahren einzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen?

**Herr Annacker:** Darf ich?

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

**Herr Annacker:** Da wir gerade bei den Klinikerinnen und Klinikern sind, habe ich eine Frage zur Immunogenität, also die Bildung von Autoantikörpern auf diese Enzymtherapie. Wie schätzen Sie das ein? Hat das auch einen Einfluss auf die Wirksamkeit dieser Therapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Annacker. – Wer möchte antworten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das könnte jeder beantworten, aber Herr Professor Miesbach hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Vielen Dank, das ist eine sehr relevante Frage. Gerade wir aus der Hämophilie sind dazu sehr sensibilisiert. Meines Wissens hat es in den Studien keine funktionellen Antikörper gegeben, die dazu geführt haben, dass die Wirksamkeit nachlässt. Es gibt verschiedene Studien, die Antikörper zu ADAMTS13 gemessen haben, teilweise im FFP selbst und teilweise auch in anderen Applikationen. Das ist ein Problem, das auftritt. Es hängt stark davon ab, welche Antikörper es sind. Das sind meistens IgG3-, IgG4-Antikörper. Gegen welche Epitope sind die gerichtet? Das ist mit Sicherheit weiterhin ein sehr interessantes und spannendes Forschungsfeld. Das können Sie sich vorstellen. Aber meines Wissens sind die mit dem Rekombinanten ADAMTS13 nicht in dem Maße festgestellt worden, dass sie zu einer geringeren Effektivität geführt haben.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Miesbach. – Herr Annacker, zufrieden oder Nachfrage? – Okay. Dann habe ich noch Frau Brück zum ersten Teil der Frage von Herrn Annacker.

**Frau Dr. Brück (Takeda):** Erst zum ersten Teil, zu den Faktor-VIII-Präparaten: Wir wollten noch einmal einordnen, dass in der Studie 281102 nur ein sehr geringer Teil der Patienten diese Faktor-VIII-Präparate erhalten hat. Wir möchten zu der Antikörperdiskussion ergänzen, dass in keiner der Studien bislang für die cTTP-Patienten solche Antikörper festgestellt worden sind. Derzeit gibt es noch die PASS-Studie in Abstimmung mit der EMA, in der solches Auftreten weiter untersucht wird. Aber bislang ist dort nichts bekannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Brück. – Jetzt habe ich Frau Frank.

**Frau Frank:** Ich möchte gerne etwas zur statistischen Auswertung der Studie sagen. Sie haben für die Nutzenbewertung eine randomisierte, kontrollierte Crossover-Studie vorgelegt, was wir in der vorliegenden sehr seltenen Indikation generell als äußerst positiv bewerten. Jedoch erfordert die Auswertung einer Crossover-Studie die Berücksichtigung des Studiendesigns in der Auswertung der Daten. Wir haben in der Nutzenbewertung bereits angemerkt, dass Ihre statistischen Auswertungen in dieser Hinsicht als nicht adäquat erachtet werden. Sie müssen bei einer Crossover-Studie die Verbundenheit der Daten, also die intraindividuelle Abhängigkeit berücksichtigen. Die mit der Stellungnahme vorgelegte Literatur beschreibt das auch, geht jedoch explizit nur auf die Auswertung für kontinuierliche Endpunkte ein. Sie haben mit dem Dossier jedoch nur die Auswertung für dichotome Endpunkte vorgelegt, und ein Chi-Quadrat-Test ist hierfür aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeit nicht adäquat. Zudem wären relative Risiken anstelle der von Ihnen verwendeten Odds Ratios für die Quantifizierung eines Zusatznutzens wünschenswert. Daher möchten wir Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, adäquate Auswertungen, die die intraindividuelle Abhängigkeit der Daten berücksichtigen, im Anschluss an die Anhörung nachzureichen. Möchten Sie dazu Stellung nehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Frank. – Herr Hahn hat sich gemeldet.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Herzlichen Dank für die Frage. Wir sind in der Stellungnahme ausführlich darauf eingegangen, dass aus unserer Sicht die verwendete statistische Methodik adäquat ist. Die dort angegebene Literatur, da haben Sie recht, bezieht sich auf kontinuierliche Daten. Allerdings ist die Vorgehensweise genau dieselbe wie beim statistischen Test, den wir durchgeführt haben, weil die kontinuierlichen Daten dort mit unverbundenen t-Tests ausgewertet wurden. Wenn wir das auf unseren Kontext übertragen, dann kommt der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung, sodass wir in dieser Frage dissent bleiben.

Was die Frage der Verwendung von Odds Ratios angeht, so verweisen wir hier auf die IQWiG-Methoden und die Dossievorlage des G-BA, die die Odds Ratios als relatives Effektmaß vorsehen. Wir haben in der Stellungnahme auf Verfahren referenziert, in denen der G-BA auf solche Odds Ratios zurückgegriffen oder diese bei der Beschlussfindung berücksichtigt hat, sodass wir als pharmazeutischer Unternehmen nicht nachvollziehen können, dass Sie hier die Odds Ratios als anerkanntes relatives Effektmaß nicht berücksichtigen möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann nehmen wir das zur Kenntnis. – Frau Frank noch einmal.

**Frau Frank:** Okay, vielen Dank. Ich kann das nicht ganz nachvollziehen, weil diese Übertragbarkeit des t-Tests auf den Chi-Quadrat-Test nicht gegeben ist. In dem einen Buch, das Sie referenziert haben, wird zum Beispiel auf den McNemar-Test für dichotome Daten als Test dargelegt. Einen Chi-Quadrat-Test haben wir in der Literatur nirgendwo gefunden. Der Mainland Gart Test oder der Prescott-Test wird noch verwendet.

Zu den Odds Ratios habe ich mir Ihre zitierten Beschlüsse angeschaut. Das kann man bei uns auch nicht ganz nachvollziehen, weil Sie Beschlüsse genommen haben, die vom IQWiG – – Da wurde auch gesagt, da wurden Odds Ratios dargestellt. Aber es wurde auch im IQWiG-Dossier

gewünscht, dass noch einmal relative Risiken nachgerechnet werden. Auch an den anderen zwei Beschlüssen war es nicht nachvollziehbar. Im Endeffekt ist in der Modulvorgabe immer gewünscht, dass Odds Ratios, relative Risiken und die Risikodifferenz dargestellt werden. Sie haben nur die Odds Ratios dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich kann Ihnen in diesem Detail nicht folgen, aber es läuft im Endeffekt darauf hinaus, ob der Chi-Quadrat-Test ein geeigneter Test für verbundene Stichproben ist, die wir hier haben. Das sehen Sie im Prinzip so. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hahn.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Es ist nicht so, dass die Stichproben hier verbunden sind. In der zitierten Literatur wird ausschließlich oder konkret darauf abgestellt, dass hier unverbundene Testverfahren anzuwenden sind. Es wird darauf hingewiesen, dass in hochkomplizierten Studien oft verbundene Testverfahren verwendet werden, wie der McNemar-Test zum Beispiel. Ich habe das, nachdem Sie die Nutzenbewertung veröffentlicht haben, auch mit dem McNemar-Test durchgerechnet. Wenn wir das machen würden, würden wir beispielsweise bei den super akuten Events vom Zusatznutzenausmaß, was wir geclaimt haben, von gering auf erheblich steigen, was aber aus unserer Sicht inhaltlich völlig inadäquat wäre, verbundene Stichproben zu unterstellen, weil wir nicht in ihrer Gänze verbundene Stichproben haben. Deshalb haben wir uns entschieden, analog zur Literatur unverbundene Verfahren anzuwenden, die natürlich konservativer sind als die verbundenen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sie sehen das hier nicht als verbundene Stichproben. Darauf läuft es hinaus. Sie sehen das hier als unverbundene Stichproben. Sie sagen, dass Sie bei dem, wofür Sie sich entschieden haben, den Chi-Quadrat-Test zu verwenden, im Endeffekt die Effektgröße eher konservativer, das heißt, kleiner geschätzt wird. Jetzt ist meine Frage: Wir werden das sicherlich diskutieren. Wie gesagt, das übersteigt auch meine Differenzierungsfähigkeit. Wäre es denn möglich? Sie haben diesen McNemar-Test testhalber gerechnet und ihn darüber laufen lassen, halten es aber aus methodischen Gründen für falsch.

Jetzt müssten wir die Diskussion führen, wenn wir das nicht haben. Es gibt die Möglichkeit, Sie haben gesagt, das sei eine weniger konservative Schätzung, sprich: die Unterschiede würden größer werden. Könnten Sie das im Sinne einer „Sensitivitätsanalyse“, ich sage es einmal in Führungsstrichen, ohne dass Sie in irgendeiner Art und Weise von Ihren methodischen Grundsätzen abgehen, eventuell, da Sie es gerechnet haben, noch nachliefern? Wäre das möglich? Ich meine, auch das IQWiG stellt im Anhang Sachen dar, die es für nicht korrekt hält. Wäre das möglich, dass wir die Diskussion führen können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hahn.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Ich will noch einmal klarstellen, es ist nicht so, dass die Stichproben rein unverbunden oder rein verbunden sind. Die haben Aspekte von beidem. In dem vorliegenden Kontext muss man eine Abwägungsentscheidung treffen. Die läuft analog zur Literatur so, dass man hier unverbundene Testverfahren verwendet, weil die Unverbundenheit dominiert. Wir könnten selbstverständlich die verbundenen Analysen nachliefern, das könnten wir tun. Würden Sie uns dann gegebenenfalls mitteilen, ob Sie das für alle Endpunkte haben wollen oder nur für die, für die wir beispielsweise ein Ausmaß des Zusatznutzens geclaimt haben, sodass wir das machen könnten? Machbar wäre es. Wie gesagt, das ist im Widerspruch zur Literatur.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir bräuchten es, wenn, dann komplett. Wie gesagt, ob wir es am Ende zugrunde legen, ist eine ganz andere Frage. Frau Müller will nur vermeiden, dass wir an den Punkt kommen, dass wir sagen, es wäre doch wichtig gewesen, dass wir es gehabt hätten und uns dann die Angaben fehlen. Aber wenn, dann hilft uns nur das Komplettpaket,

nicht nur für die Endpunkte, für die Sie Zusatznutzen geclaimt haben. Ich glaube, das ist methodisch so richtig, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, auf jeden Fall. Gerade vor dem Hintergrund, dass es aus Ihrer Sicht nicht rein verbunden, nicht rein unverbunden ist, denke ich, ist so eine Sensitivitätsanalyse methodisch vertretbar. Dann weiß man, in welchem Bereich sich möglicherweise eine Unsicherheit bewegt, die da ist. Wir sind sehr froh, dass es vergleichende Daten in dieser ultraseltenen Indikation gibt. Wenn es möglich ist, die anzuschauen, wäre das wünschenswert, sagen wir es einmal so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie sagen, es ist wünschenswert. Ich sage, wir schauen einmal, was wir damit machen. Aber dafür brauchen wir sie zunächst einmal. Wenn Sie es gerechnet haben, ist es gut. – Ich habe jetzt Frau Wenzel-Seifert mit einer Wortmeldung.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte nur sicherstellen, dass Sie auch die relativen Risiken, wie von der FB Med gewünscht, berechnen, wenn Sie schon dabei sind. Ich glaube, das wäre hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hahn, Sie haben es gehört?

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Ja, ich habe es zur Kenntnis genommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anmerkungen, Beschwerden? – Frau Müller noch einmal und danach Herr Broicher.

**Frau Dr. Müller:** Ich lasse Herrn Broicher vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Broicher, bitte.

**Herr Broicher:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker bezüglich ihrer Einschätzung der Operationalisierung der subakuten TTP-Episoden. Das war definiert als mindestens zwei Ereignisse unter der Auswahl einer Thrombozytopenie, einer Erhöhung des LDH-Wertes und von Symptomen. Könnten Sie Ihre Einschätzung bezüglich der Relevanz der Laborparameter geben und vielleicht etwas dazu sagen, wie regelmäßig diese Ereignisse mit Symptomen verbunden sind, ob es tatsächlich Ereignisse gibt, bei denen ausschließlich die Laborparameter ausreißen? Inwieweit sollte das dann behandelt werden? Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Ist bekannt oder haben Sie Auswertungen dazu, wie viele von diesen subakuten Ereignissen mit Symptomen verbunden waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Bommer, Sie haben die Hand gehoben. War das eine Wortmeldung?

**Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO):** Ja, das war eine Wortmeldung. Im Grunde ist es so, dass, wenn sich Laborparameter verändern, häufig schon eine relevante mikroangiopathische hämolytische Anämie vorliegt. Wenn eine Thrombozytopenie, eine Anämie oder eine Hämolyse auftritt, muss man davon ausgehen, dass Mikrothrombose-Ereignisse stattfinden und relevante Organe betreffen, vorzugsweise das Hirn oder die Nieren und damit eine Organschädigung stattfindet, selbst wenn sie zunächst keine Symptome macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bommer. – Gibt es dazu weitere Erläuterungen, Anmerkungen von den Klinikern? – Das sehe ich nicht. Frau Brück von Takeda hat sich zum zweiten Teil der Frage gemeldet.

**Frau Dr. Brück (Takeda):** In der Studie war es so, und das haben wir deskriptiv im Dossier beschrieben, dass alle Patienten, die ein subakutes Event erlitten haben, dabei zeitgleich auch ein symptomatisches Event wie Abdominalschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Broicher, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Broicher:** Ja, das ist beantwortet. Dürfte ich noch eine Frage stellen?

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

**Herr Broicher:** Es gab den Kritikpunkt bezüglich des Studiendesigns, dass die Carry-over-Effekte zu berücksichtigen sind. Meine Frage an die Kliniker ist: Für wie relevant halten Sie diese Carry-over-Effekte?

Und eine Frage an den pU: Ist bekannt, wann die letzte Gabe der Studienmedikation vor Periodenwechsel stattgefunden hat, damit man ungefähr anhand der Halbwertszeitanalysen schauen kann, wie viel entweder rekombinantes Enzym bzw. das durch das Plasma zugeführte Enzym noch im System der behandelten Personen war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern zum ersten Teil der Frage etwas sagen? – Herr Dr. Hassenpflug, bitte.

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Ich glaube, der pU müsste hierzu mehr Stellung nehmen. Aber ich halte den Effekt für nicht so groß, weil auch 14 Tage nach Gabe von ADZYNMA keine signifikante Aktivität mehr nachweisbar ist. Darum ist es ein relativ kurzer Zeitraum, in dem noch Aktivität vorhanden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Hassenpflug. – Frau Brück, bitte.

**Frau Dr. Brück (Takeda):** Genau. In Bezug auf den Wechsel war es so, dass die Patienten praktisch von dem einen prophylaktischen Treatment auf das andere gewechselt waren. Da stand der zweiwöchentliche Abstand im Vordergrund. Ansonsten wäre hier der ethische Aspekt einer Unterdosierung relevant gewesen. Vor diesem Hintergrund sind die Patienten entsprechend übergegangen.

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

**Herr Broicher:** Im Prinzip zwei Wochen vor Periodenwechsel war normalerweise die letzte Gabe. Es gab auch die Möglichkeit, einwöchentlich dosiert zu werden. Das waren aber nicht so viele Leute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brück, bitte.

**Frau Dr. Brück (Takeda):** Gut 80 Prozent der Patienten in der Studie hatten eine zweiwöchentliche Gabe. Von daher stand das hier im Fokus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Broicher, okay?

**Herr Broicher:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einen anderen Aspekt bei diesen Carry-over-Effekten besprechen. Das ist hier die Problematik. Sie haben ausgeführt, eine Wash-out-Phase vor dem Crossover ist ethisch nicht vertretbar. Das ist nachvollziehbar. Wir müssen Crossover machen, weil wir so wenig Patienten haben. Sonst hätte man keine vergleichende Studie machen können. Alles nachvollziehbar.

Sie haben sich in der Stellungnahme – damit meine ich den pharmazeutischen Unternehmer – dazu ausgelassen, dass diese Carry-over-Effekte wahrscheinlich, aber aus den genannten Gründen unvermeidbar und bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen sind. Jetzt ist meine Frage, und das geht auch an die Kliniker: Wenn ich eine Crossover-Studie habe, dann habe ich das Problem, dass ich eine Effektvermischung habe. Falls Effekte mit einer gewissen Verzögerung auftreten, habe ich die beiden jeweiligen – Also wenn Arm A dann zu Arm B wechselt, orte ich die Arm B zu. Wenn Arm B in Arm A wechselt, vice versa. Das heißt, ich habe eigentlich eine Art von Vermischung bei der Safety und der Wirksamkeit.

Meine Frage ist: Wie schätzen Sie das ein, wie lange später so etwas hier bei dieser speziellen Patientenklientel nach der Gabe noch auftritt?

Und dann – das ist eher eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, an Herrn Hahn vielleicht. Wenn es bei der Safety und der Wirksamkeit eine Durchmischung gibt, weil das dadurch passiert, würden Sie dann denken, der Effekt wird in seiner Größe eher unterschätzt oder überschätzt? Kann man sich eine Konstellation vorstellen, in der ein Effekt durch ein Crossover-Design überschätzt wird, dass man einen größeren Effekt im Crossover-Design misst, als es in Wirklichkeit gibt?

Ich weiß nicht, ob das etwas zu abstrakt ausgedrückt ist, aber das ist eine Frage, die ich mir gestellt habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, die Frage ist nicht abstrakt gestellt. Für mich ist nur die Frage, ob man sie beantworten kann, weil sie sehr spekulativ ist, aber das werden wir jetzt ergründen. Beginnen wir mit Herrn Hahn, der adressiert war. Frau Brück hatte sich davor, glaube ich, schon gemeldet, und dann fragen wir die Kliniker. Herr Hahn, bitte.

**Herr PD Dr. Hahn (Takeda):** Das ist wirklich eine abstrakte Frage bzw. eine, die nur unter dem Treffen von Annahmen zu beantworten ist. Wenn Sie unterstellen, dass Sie dem Wirkstoff, in dem Fall ADZYNMA beispielsweise, eine höhere Wirksamkeit zuordnen, dann ist davon auszugehen, dass durch diesen Crossover-Effekt eher eine Unterschätzung des Effekts zu erwarten ist, das unter dieser Annahme. Auf jeden Fall ist die Aussagesicherheit durch einen möglichen Carry-over-Effekt reduziert. Unter der Annahme würde man von einer Unterschätzung ausgehen. Die ethischen Aspekte hatten wir schon in der Stellungnahme adressiert, sodass ich jetzt sagen würde, rein inhaltlich können wir einen Carry-over-Effekt nicht ausschließen, sodass eine statistische Testung zwar denkbar, aber wenig aussagekräftig wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Brück, haben Sie noch etwas dazu oder jemand von den Klinikern? Ich stelle mir auch die Frage, ob man das in irgendeiner Form von Annahme ableiten könnte. – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das nur von der methodischen Seite aus sehen. Wir reden über einen relativen Effekt von 0,148, also 0,15 Wenn wir subakute TTP anschauen, sind das zwei gegen 13. Das ist fast ein dramatischer Effekt von dem, was wir sehen. Deshalb glaube ich, dass ein leichter Carry-over-Effekt und eine leichte Unterschätzung das Ergebnis nicht infrage stellen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Hassenpflug, bitte.

**Herr Dr. Hassenpflug (UKE):** Ich versuche mich einmal an einer pathobiologischen Spekulation. Wir brauchen für das Readout für einen Schub erstens die fehlende ADAMTS13-Aktivität. Das definiert den Patienten mit einer cTTP. Wir brauchen in aller Regel ein auslösendes Ereignis. Im Kindesalter ist das in der Regel eine Infektion. Das ist in erster Linie nicht so sehr abhängig von diesem Carry-over-Effekt einer Plasmaaktivität von ADAMTS13, sondern ist der Infekt da oder nicht? Insofern würde ich das eher als nicht so relevant ansehen. Aber das ist Spekulation

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich würde sagen, vergessen wir es, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ja, wir sprechen darüber. Ich wollte nur die Meinungen dazu einsammeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. Ich habe keine weiteren Wortmeldungen mehr. – Frau Fanter, Sie haben die Gelegenheit, aus Ihrer Sicht die vergangene Diskussion zusammenzufassen, wenn Sie möchten.

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Sehr gerne. Ich fasse mich auch gerne kurz. Vielen Dank für die Zeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich drücke auf die Tube, nicht, weil ich Feierabend haben will, sondern weil wir danach noch ein Dreier-Paket haben. Ein Teil der Teilnehmer bleibt auch dabei. Vor diesem Hintergrund will ich die anderen nicht zu lange warten lassen. Sie haben auch eine Viertelstunde gewartet. Insofern ist noch alles gut.

**Frau Dr. Fanter (Takeda):** Ich gebe mir Mühe. – Wir haben heute sehr viele methodische Fragen zur durchgeführten RCT und zur Übertragbarkeit und Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext hoffentlich zu Ihrer Zufriedenheit beantworten können. Es ist sehr erfreulich, dass trotz Feiertag so viele klinische Experten aus dem ganzen Bundesgebiet und aus den vielen heterogenen Fachrichtungen zu der Anhörung beitragen konnten. Wir haben gehört, dass die cTTP eine ultraseltene Erkrankung ist, die therapiebedürftig ist und unbehandelt zu schweren Schäden und zum Tod führen kann.

Wir haben mit der vorgelegten RCT ein für die Seltenheit dieser Erkrankung starkes Evidenzpaket im Rahmen der bestverfügbaren Evidenz vorlegen können, die bei diesen geringen Patientenzahlen möglich ist. Wir sind uns dessen bewusst, dass das Crossover-Design hinsichtlich der Auswertung nicht trivial ist. Wir sind dennoch von der Qualität der Daten überzeugt, die wir vorgelegt haben, die statistisch signifikante Vorteile für ADZYNMA aufzeigen, und das ist trotz der geringen Patientenzahlen und Studienteilnehmer bemerkenswert. Damit sehen wir bestätigt, dass ADZYNMA den therapeutischen Bedarf deckt und auch den Zusatznutzen bestätigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten, die uns einiges erläutert haben. Ich höre gerade Feiertag und sage, in Berlin gibt es keine Feiertage, aber es stimmt, in Bayern, Baden-Württemberg, Sachsen-Anhalt ist, glaube ich, Feiertag. Das ist doch wichtig. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das bei unseren weiteren Beratungen zu werten haben.

Herr Doktor Hahn, wenn es ginge, dass Sie uns bis Freitag die Daten, die Sie uns unverbindlich und ohne Übernahme irgendwelcher haftungsrechtlichen Ansprüche übermitteln, damit wir sie haben, wenn wir sie brauchen sollten. Damit beende ich diese Anhörung, bedanke mich und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Tschüss, danke.

Schluss der Anhörung: 15:53 Uhr