



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Caplacizumab

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 10.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Caplacizumab wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

Caplacizumab

Beschluss vom: 22. März 2019
 In Kraft getreten am: 22. März 2019
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. August 2018):

Cablivi wird zur Behandlung von Erwachsenen, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Caplacizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientenpopulation:

Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Ausmaß des Zusatznutzens von Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie HERCULES: Caplacizumab vs. Placebo jeweils in Kombination mit Plasmapherese und Glukokortikoiden

Mortalität

Endpunkt	Caplacizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	71	1 (1,4)	73	3 (6,4)	0,34

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2019), sofern nicht anders indiziert.

Gesamte Studiendauer					[0,04; 3,17] 0,342
aTTP-bezogene Mortalität Gesamte Studiendauer	71	1 (1,4)	73	3 (6,4)	0,34 [0,04; 3,17] 0,342

Morbidität

Endpunkt	Caplacizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert
Kombinierter Endpunkt (aTTP-bedingte Mortalität, aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall) oder schwerwiegende thromboembolische Ereignisse)²					
Doppelblinde Behandlungsphase	71	9 (12,7)	73	36 (49,3)	0,257 [0,122; 0,475] < 0,0001
Gesamte Studiendauer	71	14 (19,7)	73	36 (49,3)	0,400 [0,226; 0,665] 0,0002
Kombinierter Endpunkt (aTTP-bedingte Mortalität oder schwerwiegende thromboembolische Ereignisse)²					
Doppelblinde Behandlungsphase	71	6 (8,5)	73	8 (11,0)	0,771 [0,253; 2,137] 0,698
Gesamte Studiendauer	71	7 (9,9)	73	9 (12,3)	0,80 [0,290; 2,102] 0,698
Rezidive (Exazerbationen und Rückfälle)					
Exazerbationen Doppelblinde Behandlungsphase	71	3 (4,2)	73	28 (38,4)	0,11 [0,03; 0,34] < 0,001
Rückfälle Nachbeobachtungsphase	66	6 (9,1)	39 ^b	0	nb
Rezidive Gesamte Studiendauer	71	9 (12,7)	73	28 (38,4)	p-Wert ^c : 0,0004
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse					
Doppelblinde Behandlungsphase	71	6 (8,5)	73	6 (8,2)	1,01 [0,34; 3,00] 0,980

² Daten aus dem Amendement zur Dossierbewertung des G-BA

Gesamte Studiendauer ²	71	6 (8,5)	73	7 (9,6)	0,881 [0,284; 2,767] 0,886
Endpunkt	Caplacizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Anzahl der Tage Mittelwert (SE) Median (min, max)	N	Anzahl der Tage Mittelwert (SE) Median (min, max)	[95 %-KI] p-Wert
Tage auf der Intensivstation					
Doppelblinde Behandlungsphase (während des täglichen Plasmaaustausches)	28	3,1 (0,31) 3,0 (1; 7)	26	6,2 (1,20) 4,0 (1; 22)	nb
Doppelblinde Behandlungsphase (nach dem täglichen Plasmaaustausch)	5	1,0 (0,49) 1,0 (1; 3)	9	4,1 (1,57) 3,0 (1; 16)	nb
Endpunkt	Caplacizumab		Placebo		
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	
Neurologische Symptome					
Ausgangswert ^d (Doppelblinde Behandlungsphase)	72	11 (16,9)	73	14 (22,6)	
Letzte Messung Tag 28 (Nachbeobachtungsphase, doppelblind)	62	1 (1,7)	38	2 (5,4)	
Endpunkt	Caplacizumab		Placebo		
	N	SMMSE Mittelwert (SE)	N	SMMSE Mittelwert (SE)	
Kognitiver Zustand					
Ausgangswert (Doppelblinde Behandlungsphase)	62	24,8 (1,13)	61	25,3 (0,81)	

Letzte Messung Tag 28 (Nachbeobach- tungsphase, doppelblind)	56	29,1 (0,22)	37	28,8 (0,33)
--	----	-------------	----	-------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Caplacizumab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mittelwert [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
Doppelblinde Behandlungsphase	71	68 (95,8)	73	70 (95,9)	- ^e - ^e - ^e
Schwere unerwünschte Ereignisse					
Doppelblinde Behandlungsphase	71	9 (12,7)	73	24 (32,9)	nb nb nb
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Doppelblinde Behandlungsphase	71	5 (7,0)	73	9 (12,3)	0,57 [0,20; 1,62] ³ 0,29
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Caplacizumab		Placebo		
	Patienten mit Ereignis n (%) N=71		Patienten mit Ereignis n (%) N=73		
UE mit Inzidenz ≥ 10 % (in mindestens einem Studienarm) während des gesamten Studienzeitraums der HERCULES Studie					
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	37 (52,1)		36 (49,3)		
Müdigkeit	10 (14,1)		6 (8,2)		
Fieber	10 (14,1)		6 (8,2)		
Gastrointestinale Störungen	36 (50,7)		27 (37,0)		
Übelkeit	10 (14,1)		7 (9,6)		
Zahnfleischbluten	13 (18,3)		1 (1,4)		
Störungen des Nervensystems	32 (45,1)		27 (37,0)		
Kopfschmerzen	16 (22,1)		6 (8,2)		

³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

Schwindel	7 (9,9)	8 (11,0)
Parästhesien	8 (11,3)	6 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (45,1)	14 (19,2)
Nasenbluten	23 (32,4)	2 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (35,2)	16 (21,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (32,4)	28 (38,4)
Nesselsucht	12 (16,9)	5 (6,8)
Ausschlag	5 (7,0)	9 (12,3)
Muskel- und Bindegewebsstörungen	20 (28,2)	20 (27,4)
Herzkrankungen	16 (22,5) ³	14 (19,2)
Psychische Störungen	16 (22,5) ³	22 (30,1)
Schlaflosigkeit	6 (8,5) ³	8 (11,0)
Blut- und Lymphsystemstörungen	15 (21,1)	35 (47,9)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	9 (12,7)	29 (39,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (21,1)	26 (35,6)
Kaliummangel	6 (8,5) ³	14 (19,2)
Gefäßerkrankungen	15 (21,1)	14 (19,2)
Hypertonie	4 (5,6)	8 (11,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	12 (16,9)	4 (5,5) ³
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	11 (15,5) ³	18 (24,7)
Prellungen	5 (7,0)	10 (13,7)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	8 (11,3)	11 (15,1)
Augenerkrankungen	8 (11,3)	7 (9,6)

a Aus Post-hoc-Analysen zum Vergleich Caplacizumab mit Placebo für die Nutzenbewertung durch den G-BA

b Anzahl aus den Angaben zum Endpunkt Mortalität übertragen.

c p-Wert aus Cochrane-Mantel-Haenszel-Test, zum Vergleich von Caplacizumab mit Placebo, adjustiert für GCS bei Einschluss in die Studie

d Die häufigsten neurologischen Symptome waren Desorientierung (Caplacizumab: n = 7, Placebo: n = 7), Agitation (Caplacizumab: n = 5, Placebo: n = 3) und Dysarthrie (Caplacizumab: n = 4, Placebo: n = 4).

e Werte liegen im Studienbericht vor, werden für die Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.

Verwendete Abkürzungen:

k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; nb = nicht berechnet; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE = unerwünschtes Ereignis; SE = Standardfehler; SMMSE = Standardized mini mental state examination; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

ca. 150 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cablivi® (Wirkstoff: Caplacizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Dezember 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Caplacizumab sollte durch Ärzte, die im Management von Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien erfahren sind, begonnen und überwacht werden.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Patienten/Pflegekräften, von denen zu erwarten ist, dass sie Caplacizumab anwenden, eine Patienten-Informationskarte auszuhändigen. Diese Patienten-Informationskarte soll folgendes Hauptanliegen vermitteln:

- Ärzte über die medizinische Blockade des von-Willebrand-Faktors zu informieren, um das Risiko einer schweren Blutungsepisode, insbesondere bei einem Notfall (z. B. einem Unfall), zu vermindern.

4. Therapiekosten

Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Caplacizumab	185.176,25 € - 343.989,35 € ^{4,5}

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁴ Für die untere Grenze der Behandlungsdauer wird die mediane Behandlungsdauer mit Caplacizumab in der doppelblinden Phase der HERCULES-Studie verwendet (entsprechend der Fachinformation Cablivi® Abschnitt 5.1). Laut Fachinformation Cablivi® wird die Fortsetzung der täglichen Gabe von Caplacizumab empfohlen, wenn am Ende der 30 Tage nach Beendigung des täglichen Plasmaaustausches Anzeichen einer noch vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Caplacizumab täglich bis zu 65 Tage lang verabreicht, was als obere Grenze der Behandlungsdauer angenommen wird.

⁵ Caplacizumab wird in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet. Plasmapherese und Immunsuppression sind Standardtherapien der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura, die patientenindividuell unterschiedlich ausfallen und auch ohne die Anwendung von Caplacizumab erfolgen. Deshalb werden ausschließlich die Kosten von Caplacizumab und nicht die gesamten Therapiekosten dargestellt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Caplacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	35 - 65	2.485,00 € - 4.615,00 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken