

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum 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

### Inhalt

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1.    | Rechtsgrundlage .....   | 2  |
| 2.    | Eckpunkte der Entscheidung.....   | 2  |
| 2.1   | Zusatznutzen des Arzneimittels .....  | 3  |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Fachinformation.....                | 3  |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens.....   | 3  |
| 2.1.3 | Kurzfassung der Bewertung .....   | 10 |
| 2.2   | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 11 |
| 2.3   | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 11 |
| 2.4   | Therapiekosten.....   | 12 |
| 3.    | Bürokratiekosten .....  | 14 |
| 4.    | Verfahrensablauf .....  | 14 |

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Caplacizumab ist der 1.

Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerFO am 28. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Caplacizumab zur Behandlung der erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-17) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Caplacizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Fachinformation**

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.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression wie folgt bewertet:

Für Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura leiden, liegt für Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

### Studie HERCULES

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der zulassungsbegründenden, doppelblinden, randomisierten, parallelen, multizentrischen, placebokontrollierten Studie der Phase-III HERCULES (ALX0681-C301) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Patienten mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura im Vergleich zu Placebo.

Bei der Studie HERCULES handelt es sich um eine zweiarmige Studie im Parallelgruppendesign – Caplacizumab vs. Placebo jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie mittels Plasmapherese und Glukokortikoiden. Die Gabe anderer Immunsuppressiva (wie Rituximab) war gemäß dem Praxisstandard des Studienzentrums erlaubt und konnte unter Berücksichtigung der erforderlichen Behandlung mit Glukokortikoiden in Betracht gezogen werden. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer oder Frauen, die mindestens 18 Jahre alt sind und eine klinische Diagnose der erworbenen TTP (initial oder rezidivierend), einschließlich Thrombozytopenie und mikroskopischem Nachweis der Fragmentierung roter Blutkörperchen (wie Schistozysten) aufweisen. Die Patienten mussten vor Randomisierung genau eine Behandlung mittels Plasmapherese erhalten haben. Die Studie wurde in 15 Ländern mit 55 Studienzentren durchgeführt.

Insgesamt wurden 145 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert: 72 in die Interventionsgruppe und 73 in die Kontrollgruppe (ITT-Population). Die Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow Coma Scale [GCS]: maximal 12 vs. 13 bis 15). 71 Erkrankte in der Caplacizumab-Gruppe und 73 in der Placebogruppe erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. Diese Population wurde letztendlich für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Die Sicherheitsendpunkte wurden unter Berücksichtigung der Sicherheitspopulation (ebenfalls 71 Patienten im Caplacizumab-Arm und 73 Patienten im Vergleichsarm) erhoben.

Die Studie untergliedert sich in Rekrutierungsphase, Behandlungsphase, Therapieverlängerung, Open-Label-Phase sowie Nachbeobachtungsphase. In der Behandlungsphase erhielten die Patienten eine intravenöse Gabe von Caplacizumab (10 mg) oder Placebo vor dem Beginn des ersten Plasmaaustausches nach Randomisierung. Weitere tägliche Gaben von Caplacizumab (10 mg) oder Placebo erfolgten subkutan bis 30 Tage nach dem letzten täglichen Plasmaaustausch. Darüber hinaus waren vier je 7-tägige Therapieverlängerung (max. 28 Tage) möglich in Abhängigkeit vom Vorliegen von Risikofaktoren für das Wiederauftreten einer TTP (z.B. ADAMTS13-Aktivitätslevel < 10 %). Bei einem Rezidiv während der Behandlungsphase (Exazerbation) oder während der Therapieverlängerung (Rückfall) erhielten die Patienten unabhängig von der Randomisierung die Intervention und gingen damit in die sogenannte Open-Label-Phase über. Es schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen an, wobei die Visiten an Tag 7 und 28 nach dem letzten Tag der Studienmedikation erfolgten. Die Dauer der gesamten Studie betrug im Mittel 65 Tage. Die mediane Behandlungsdauer betrug für die doppelblinde Behandlungsphase 35 Tage für den Interventionsarm bzw. 23 Tage für den Vergleichsarm. Neben dem primären Endpunkt (Zeit bis zum Ansprechen) wurden weitere Endpunkte der Kategorie Mortalität und Morbidität zur Bewertung der Wirksamkeit von Caplacizumab sowie Sicherheitsdaten zur Anwendung des Wirkstoffes über den Studienzeitraum erfasst. Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie HERCULES nicht erhoben.

Unsicherheiten der Studie:

Bei einer Exazerbation während der Behandlungsphase oder einem Rückfall während der Therapieverlängerung gehen die Patienten in die Open-Label-Phase der Studie über, in welcher sie mit der Intervention Caplacizumab behandelt werden, unabhängig davon, in

welche Studiengruppe sie randomisiert wurden. In der Open-Label-Phase haben 28 Patienten Caplacizumab erhalten (2 Patienten aus dem Caplacizumab-Arm und 26 Patienten aus dem Placeboarm). Alle Patienten werden entsprechend der ursprünglichen Zuordnung in der ITT-Population bzw. der Sicherheitspopulation ausgewertet. Durch den Wechsel auf Caplacizumab werden die Ergebnisse für diesen sowie alle nachgeschalteten Auswertungszeiträume verzerrt. Dies betrifft die Open-Label-Phase, die Nachbeobachtungsphase sowie auch Auswertungen über die gesamte Studiendauer. Diese Unsicherheit muss daher bei Betrachtung der Ergebnisse über die gesamte Studiendauer berücksichtigt werden. Die Dauer der doppelblinden und damit am wenigsten verzerrten Behandlungsphase ist jedoch mit einer medianen Behandlungsdauer von 35 Tagen für den Interventionsarm bzw. 23 Tagen für die Vergleichsgruppe sehr kurz, sodass Ergebnisse über die gesamte Studiendauer für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Um die eindeutige Zuordnung der Daten zum Sicherheitsprofil zu den beiden Behandlungsarmen sicherzustellen, wurde für die Kategorie Nebenwirkungen vornehmlich die doppelblinde Behandlungsphase für die Nutzenbewertung herangezogen. Nach Eintritt in die Open-Label-Phase, mit der daraus folgenden Gabe von Caplacizumab für die vorher im Placeboarm befindlichen Patienten, wäre eine Auswertung der Patienten unter Berücksichtigung der jeweils erhaltenen Studienmedikation („as treated“) gegenüber der Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation zu bevorzugen. Entsprechende Analysen wurden nicht vorgelegt.

Derzeit läuft die einarmige prospektive Folgestudie Post-HERCULES (ALX0681-C302) zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Caplacizumab für Patienten, die die Studie HERCULES abgeschlossen haben.

### Studie TITAN

Die ebenfalls zulassungsbegründende Studie TITAN (ALX-0681-2.1/10) ist eine randomisierte, einfachblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab als Begleitbehandlung bei Patienten mit erworbener thrombotischer-thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Es handelt sich formal um eine Studie der Evidenzstufe Ib. Aus der Bewertung der Studienqualität von TITAN, ergibt sich allerdings eine so geringe Aussagekraft ihrer Ergebnisse, dass sie in dieser Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden kann.

Im Einzelnen hat es in der Studie TITAN zahlreiche Protokolländerungen gegeben, die einen wesentlichen Einfluss auf die Aussagesicherheit ihrer Ergebnisse haben. Die Änderungen betrafen neben den Ein- und Ausschlusskriterien für die Rekrutierung auch die Definitionen von Endpunkten, die Festlegung des Signifikanzniveaus (Änderung von einseitig zu zweiseitig für die primäre Analyse), die Definition der ITT-Population, eine Zwischenanalyse zu Sicherheitsparametern, die Anzahl der Teilnehmenden sowie Behandlungs- und Untersuchungsprotokolle. Zudem wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Studienprotokoll noch im statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben waren. Auch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) bemängelt, dass ein relativ großer Teil größerer Protokollverletzungen, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien gemeldet wurden, die insgesamt zu Einschränkungen bei der Integrität und Identität der Proben in unbekannter Anzahl führten. Die EMA kommt insgesamt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Studie TITAN allenfalls für den Nachweis des sogenannten Proof of Concept genügen.

Insgesamt wird daher für die Studie TITAN von einem so hohen Verzerrungsrisiko auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, dass die Ergebnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen werden können.

## Mortalität

### *Gesamtmortalität und aTTP-bezogene Mortalität*

Die Gesamtmortalität stellt die Anzahl der Todesfälle während des gesamten Studienzeitraumes dar. Für den Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität erfolgt zusätzlich eine Begutachtung durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee. Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Die Gesamtmortalität sowie die aTTP-bezogene Mortalität stellen patientenrelevante Endpunkte dar und sind in der vorliegenden Studie numerisch identisch. Die Behandlung mit Caplacizumab führte in der Zulassungsstudie HERCULES nicht zu einem statistisch signifikant verlängerten Überleben.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der HERCULES-Studie weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab im Vergleich zu Placebo vor.

## Morbidität

### *Kombinierte Endpunkte aus aTTP-bedingter Mortalität, aTTP-Rezidiven (Exazerbation oder Rückfall) oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen sowie aus aTTP-bedingter Mortalität oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen*

Der in der Studie geplante kombinierte Endpunkt setzt sich aus den Einzelkomponenten aTTP-bedingte Mortalität, aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall) oder schwerwiegende thromboembolische Ereignisse zusammen und damit aus Einzelkomponenten unterschiedlichen Schweregrades. Die Operationalisierung der Einzelkomponenten erfolgte wie im jeweiligen Abschnitt des separaten Endpunktes aufgeführt. Der kombinierte Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft und war bereits im Studienprotokoll präspezifiziert. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Caplacizumab gegenüber dem Vergleichsarm in der doppelblinden Behandlungsphase (Relatives Risiko (RR): 0,257 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,122; 0,475]; p-Wert <0,0001] sowie bei Betrachtung der gesamten Studiendauer (RR: 0,400 [95%-KI: 0,226; 0,665]; p-Wert 0,0002)]. Der Vorteil ist jedoch, wie die vom G-BA im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens angeforderte Analyse eines kombinierten Endpunktes aus aTTP-bedingter Mortalität und schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen zeigt, auf den Unterschied bei der Einzelkomponente Rezidive zurückzuführen. Die Ergebnisse der kombinierten Endpunkte werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die Vorteile bereits über das Ergebnis für den Endpunkt Rezidive in die Nutzenbewertung eingehen.

### *Rezidive (Exazerbationen und Rückfälle)*

Exazerbation wurde in der HERCULES-Studie definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustausches, die eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustausches erfordert. Rückfall wurde als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, nach den ersten 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustausches, die eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustausches erfordert, operationalisiert. Der Begriff Rezidive fasst entsprechend Exazerbationen und Rückfälle zu einer Gesamtrate zusammen. Die Operationalisierung des Endpunktes Rezidive (Exazerbation und Rückfälle) setzt sich aus einem Laborbefund (Thrombozytopenie) und einer klinischen Entscheidung (Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustausches) zusammen. Die klinische Symptomatik wurde nicht erfasst. Für den Laborparameter Thrombozytopenie besteht keine konkrete Definition, ab wann eine Wiederaufnahme täglicher Plasmaaustausche erfolgen sollte.

Die Therapieentscheidung für die Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustausches beruht auf einer Operationalisierung, die den erneuten Abfall der Thrombozytenzahl nach vorheriger Normalisierung berücksichtigt, da dieser mit einem Thrombozytenverbrauch und gegebenenfalls mit einer Thrombenbildung verbunden sein kann und somit eine potentiell lebensbedrohliche Situation für den Patienten darstellt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird deshalb in diesem Fall dennoch anerkannt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Caplacizumab für die Anzahl der Exazerbationen in der doppelblinden Behandlungsphase (RR: 0,11 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,03; 0,34]; p-Wert < 0,001) sowie für die Anzahl der Rezidive über die gesamte Studiendauer (p-Wert 0,0004). Dieser Unterschied wird als klinisch relevant eingestuft.

#### *Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse*

Als schwerwiegende thromboembolische Ereignisse gelten laut Operationalisierung z.B. Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, Lungenembolie oder bestätigte tiefe Venenthrombose. Das Auftreten eines potentiell schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisses musste durch die Entscheidung eines unabhängigen Komitees bestätigt werden. Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft.

Insgesamt liegen jedoch weder für die doppelblinde Behandlungsphase, noch über die gesamte Studiendauer statistisch signifikante Unterschiede vor. Die Ereignisraten zeigen für den Interventionsarm im Vergleich zum Placeboarm weder einen Vorteil noch einen Nachteil für Caplacizumab gegenüber der Vergleichstherapie.

#### *Hospitalisierungsdauer*

In der Studie wurde die Dauer (in Tagen) der Hospitalisierung aufgrund einer aTTP-Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung erhoben.

Bei einem TTP-Rezidiv erfolgte jeweils eine Wiederaufnahme des Plasmaaustausches und eine Re-Hospitalisierung. Während der doppelblinden Behandlungsphase, in der alle Patienten initial hospitalisiert waren, bestand bei der Hospitalisierungsdauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Daher ist davon auszugehen, dass die längere Hospitalisierungsdauer bei Betrachtung der gesamten Studiendauer hauptsächlich auf die im Placeboarm deutlich höhere Rate an Exazerbationen zurückzuführen ist. Da der Endpunkt Rezidive bereits für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt wird, wird die Hospitalisierungsdauer aufgrund einer aTTP-Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung nicht zusätzlich herangezogen.

#### *Tage auf der Intensivstation*

In der Studie wurde die Dauer (in Tagen) auf der Intensivstation aufgrund einer aTTP-Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung erhoben. Das Auftreten eines TTP-Rezidivs war immer mit einer Wiederaufnahme des Plasmaaustausches und mit einer Hospitalisierung und ggf. mit einer Behandlung auf der Intensivstation verbunden. Aufgrund der unterschiedlichen Rezidivraten zwischen Caplacizumab und Placebo sind die Ergebnisse zu den Tagen auf der Intensivstation über die gesamte Studiendauer verzerrt. Der Endpunkt Tage auf der Intensivstation wird deshalb ausschließlich für die doppelblinde Behandlungsphase der Studie betrachtet und für diesen Studienzeitraum als patientenrelevant eingestuft.

Für den vorliegenden Endpunkt deutet sich bei deskriptiver Betrachtung der Daten ein Unterschied zugunsten von Caplacizumab im Vergleich zu Placebo für die doppelblinde

Behandlungsphase an. Statistische Auswertungen zu diesem relevanten Studienzeitraum für den Endpunkt Tage auf der Intensivstation liegen jedoch nicht vor.

Es bestehen zusätzlich Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunktes: Informationen über Kriterien, anhand derer über die Aufnahme auf und die Entlassung von der Intensivstation in der Studie entschieden wurde, liegen nicht vor. Bezüglich der Aufnahme auf die Intensivstation sowie der Verweildauer auf der Intensivstation wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer regionale und internationale Unterschiede zwischen den verschiedenen Gesundheitssystemen der Studienländer nicht berücksichtigt. Die Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland wurde nicht diskutiert und bleibt unklar.

Die Ergebnisse zur Verweildauer auf der Intensivstation sind insgesamt nicht abschließend beurteilbar.

### *Neurologische Symptome*

Der neurologische Status der Erkrankten wurde mit Hilfe der Glasgow Coma Scale (GCS) oder durch neurologische Untersuchungen (primär körperliche Untersuchung und apparative Untersuchungen je nach Versorgungsstandard) bewertet. Die GCS ist eine neurologische Skala zur Messung des Bewusstseinszustands der Betroffenen.

Der vorliegende Endpunkt ist aufgrund der Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patienten durch das Auftreten neurologischer Symptome patientenrelevant. Über eine standardisierte Durchführung der neurologischen Untersuchung wurden keine Informationen vorgelegt.

Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv dargestellt. Es ist weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab für den Endpunkt Neurologische Symptome ableitbar.

### *Kognitiver Zustand*

Der kognitive Zustand der Erkrankten wird mit Hilfe des „Standardized mini mental state examination“ (SMMSE) bewertet. Die SMMSE kann zur Beobachtung kognitiver Beeinträchtigungen, zur Abschätzung der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung zu einem bestimmten Zeitpunkt und zur Verfolgung des Verlaufs der kognitiven Veränderungen bei einem Individuum im Laufe der Zeit verwendet werden.

Das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen ist patientenrelevant. Ob die Durchführung in allen Studienzentren standardisiert und damit vergleichbar erfolgte, wurde im Dossier nicht eindeutig beschrieben.

Für den Endpunkt Kognitiver Zustand werden die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt. Es ist weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab für diesen Endpunkt ableitbar.

### Lebensqualität

Es wurden in der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

## Nebenwirkungen

*Unerwünschte Ereignisse (UE), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE), schwere UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE von besonderem Interesse*

Die Beurteilung der sicherheitsrelevanten Endpunkte erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, d. h. der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Caplacizumab erhalten haben. Dies entspricht 71 Patienten im Caplacizumab-Arm und 73 Patienten im Vergleichsarm. Die Dauer der gesamten Studie betrug im Mittel 65 Tage. Die mediane Behandlungsdauer betrug für die doppelblinde Behandlungsphase 35 Tage für den Interventionsarm bzw. 23 Tage für die Vergleichsgruppe. Für die Betrachtung der Sicherheitsendpunkte wird die doppelblinde Behandlungsphase herangezogen. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen die Grundsymptomatik von Patienten mit aTTP abbilden und daher zu Überschneidungen mit der Kategorie Morbidität führen.

Bezogen auf die doppelblinde Behandlungsphase der Studie HERCULES trat bei 95,8 % Patienten im Caplacizumab-Arm und 95,9 % der Vergleichsgruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. 7,0 % der Patienten der Caplacizumab-Gruppe und 12,3 % der Vergleichstherapie brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Bei Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen für die Gesamtrate an Therapieabbrüchen wegen UE aufgetreten.

Hinsichtlich der schweren UE ist unklar, wie der Schweregrad operationalisiert wurde. Der Endpunkt ist insgesamt auch aufgrund der fehlenden Statistik nicht verwertbar.

Entsprechend dem Studienprotokoll mussten TTP-Rezidive als SUE gemeldet werden. Auswertungen zu SUE für die doppelblinde Behandlungsphase der Studie HERCULES, die TTP-Episoden nicht umfassen, liegen für die Bewertung nicht vor. Diese Daten wären für die Bewertung des Endpunktes SUE notwendig gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat lediglich Daten für die doppelblinde Behandlungsphase vorgelegt, die TTP-Episoden miteinfassen. Diese sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Rezidivrate zwischen Caplacizumab und Placebo, welche bereits im Rahmen des Endpunktes Rezidive berücksichtigt wird, verzerrt.

Der Endpunkt SUE ist daher nicht aussagekräftig und kann für die Bewertung nicht berücksichtigt werden.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zu Blutungsereignissen als UE von besonderem Interesse über den SMQ „Hämorrhagie“ beinhalten TTP-Episoden. Auswertungen zu Blutungsereignissen ohne TTP-Episoden liegen für die doppelblinde Behandlungsphase der Studie nicht vor. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer angeführte Betrachtung inklusive TTP-Episoden ist nicht nachvollziehbar. Der Endpunkt kann daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt bei den Therapieabbrüchen wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied vor, so dass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab für diesen Endpunkt ableiten lässt. Für die übrigen Endpunkte dieser Kategorie sind die Daten nicht verwertbar.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab liegen die Ergebnisse der doppelblinden, randomisierten, parallelen, multizentrischen, placebokontrollierten Studie der Phase-III HERCULES (ALX0681-C301) zum Vergleich von Caplacizumab gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu Plasmapherese und Immunsuppression, vor. Es wurden für die Studie HERCULES Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Aufgrund des Studiendesigns ergeben sich Unsicherheiten hinsichtlich der Auswertung der Ergebnisse für den gesamten Studienzeitraum. Nach dem Wechsel von 26 Patienten aus dem Placeboarm in die Open-Label-Behandlung mit Caplacizumab werden Ereignisse bei einer Auswertung entsprechend der ITT- bzw. der Sicherheitspopulation (entsprechend der ursprünglichen Randomisierung) Placebo zugeordnet und nicht Caplacizumab (entsprechend der tatsächlichen Behandlung nach Übergang in die Open-Label-Phase).

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der HERCULES-Studie weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab im Vergleich zu Placebo vor.

In der Kategorie Morbidität zeigt der Endpunkt Rezidive (Exazerbationen und Rückfälle) einen statistisch signifikanten Vorteil für Caplacizumab bezogen auf die gesamte Studiendauer. Der Vorteil für Caplacizumab hinsichtlich der Rezidive wird als klinisch relevant eingestuft. Hinsichtlich der Morbidität bleibt jedoch insgesamt unklar, welche Auswirkung eine Behandlung mit Caplacizumab auf die klinische Symptomatik der Patienten hat, da weder verwertbare Ergebnisse zur Symptomatik noch zu Langzeitfolgen der Behandlung vorgelegt wurden.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt bei den Therapieabbrüchen wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied vor, so dass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab für diesen Endpunkt ableiten lässt. Für die übrigen Endpunkte dieser Kategorie sind die Daten nicht verwertbar.

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Caplacizumab 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, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Cablivi® mit dem Wirkstoff Caplacizumab.

Das Arzneimittel hat eine Zulassung als Orphan Drug.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression“.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde die doppelblinde, randomisierte, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Studie der Phase-III HERCULES (ALX0681-C301) herangezogen. Es wurden für die Studie HERCULES

Ergebnisse aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Patienten mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu Plasmapherese und Immunsuppression, vorgelegt. Die Studie HERCULES ist insgesamt aufgrund des Studiendesigns (Wechsel zu einer Caplacizumab-Behandlung in der Open-Label-Phase) mit Unsicherheiten hinsichtlich der Auswertung über den gesamten Studienzeitraum behaftet.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der HERCULES-Studie weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab im Vergleich zu Placebo vor.

In der Kategorie Morbidität zeigt der Endpunkt Rezidive (Exazerbationen und Rückfälle) einen statistisch signifikanten Vorteil für Caplacizumab bezogen auf die gesamte Studiendauer. Der Vorteil für Caplacizumab hinsichtlich der Rezidive wird als klinisch relevant eingestuft. Hinsichtlich der Morbidität bleibt jedoch insgesamt unklar, welche Auswirkung eine Behandlung mit Caplacizumab auf die klinische Symptomatik der Patienten hat, da weder verwertbare Ergebnisse zur Symptomatik noch zu Langzeitfolgen der Behandlung vorgelegt wurden.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt bei den Therapieabbrüchen wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied vor, so dass sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Caplacizumab für diesen Endpunkt ableiten lässt. Für die übrigen Endpunkte dieser Kategorie sind die Daten nicht verwertbar.

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für Caplacizumab 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, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 150 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind. Diese Unsicherheiten resultieren insbesondere aufgrund der fraglichen Repräsentativität der zugrundeliegenden Datenerhebung zur Ermittlung der Anteile der Fälle mit der Diagnose aTTP an allen Fällen mit einer TTP-Diagnose (ICD-10-Code M31.1 sowie D59.3). Zudem umfasst das Anwendungsgebiet laut Fachinformation ausschließlich die erworbene Form der TTP. Die vererbte Form der TTP ist somit nicht Bestandteil des Anwendungsgebiets, wird jedoch bei der Herleitung miteinbezogen. Eine durch den pharmazeutischen Unternehmer angeführte Quelle gibt Hinweise darauf, dass deren Anteil als gering einzuschätzen ist.

## 2.3 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](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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 im Folgenden ausschließlich die Kosten von Caplacizumab und nicht die gesamten Therapiekosten dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Es werden nur ganze Packungen bei der Kostenermittlung berücksichtigt.

| Bezeichnung der Therapie    | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|-----------------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel |                  |                                   |                                     |                               |

|              |   |                      |   |         |
|--------------|---|----------------------|---|---------|
| Caplacizumab | Kontinuierlich, 1 x vor der ersten Plasmapherese, täglich 1x während der Plasmapherese (insgesamt 5 Tage) und 30 Tage im Anschluss, ggf. Fortsetzung bis max. 65 Tage | 35 - 65 <sup>2</sup> | 1 | 35 - 65 |
|--------------|---|----------------------|---|---------|

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie    | Dosierung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|-----------|---------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel |           |                                 |  |                                |  |
| Caplacizumab                | 10 mg     | 10 mg                           | 1 x 10 mg                                  | 35 - 65                        | 35 - 65 x 10 mg                              |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie  | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel   |               |                               |                    |                     |   |
| Caplacizumab  | 7 PLI         | 39.279,72 €                   | 1,77 €             | 2.242,70 €          | 37.035,25 €   |
| Caplacizumab  | 1 PLI         | 5.660,52 €                    | 1,77 €             | 322,70 €            | 5.336,05 €  |
| Abkürzungen: PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung |               |                               |                    |                     |   |

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

<sup>2</sup> 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.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 28. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Caplacizumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 statt.

In der Sitzung vom 12. Februar 2019 wurde durch den Unterausschusses Arzneimittel ein vom G-BA zu erstellendes Amendment zur ergänzenden Bewertung von im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten in Auftrag gegeben.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                            | Beratungsgegenstand   |
|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Dezember 2018                | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA  |
| AG § 35a                    | 5. Februar 2019                  | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Februar 2019                 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung einer ergänzenden Bewertung von Unterlagen   |
| AG § 35a                    | 19. Februar 2019<br>5. März 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. März 2019                    | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                      | 22. März 2019                    | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL   |

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken