



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

| | |
|---|-----------|
| A. Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 4 |
| 3. Bürokratiekosten | 15 |
| 4. Verfahrensablauf | 15 |
| 5. Beschluss | 17 |
| 6. Anhang..... | 25 |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 25 |
| B. Bewertungsverfahren | 31 |
| 1. Bewertungsgrundlagen..... | 31 |
| 2. Bewertungsentscheidung | 31 |
| C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 32 |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 33 |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 36 |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen..... | 37 |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 37 |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 39 |
| 5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH..... | 39 |
| 5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH..... | 69 |
| 5.3 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. | 72 |
| 5.4 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH..... | 76 |
| 5.5 Stellungnahme Professor Feldkamp/ Prof. Heyne/ Prof. Hausberg..... | 82 |
| 5.6 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 95 |
| 5.7 Stellungnahme der DGHO..... | 101 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5.8 | Stellungnahme der Professor Menne/ Prof. Haller/ Prof. Hausberg | 115 |
| 5.9 | Stellungnahme Dr. von Auer..... | 125 |
| D. | Anlagen | 133 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 133 |
| 2. | Anhang zur Stellungnahme von Sanofi..... | 155 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ 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:

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

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.

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 Schistozyten) 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 miteinbeziehen. 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

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 | 35 - 65 ² | 1 | 35 - 65 |

² 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.

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | (insgesamt 5 Tage) und 30 Tage im Anschluss, ggf. Fortsetzung bis max. 65 Tage | | | |
|--|--|--|--|--|

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis/Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | 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

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) 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 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



5. Beschluss

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:**

Caplacizumab

Beschluss vom: 22. März 2019
In Kraft getreten am: 22. März 2019
BAnz AT 29.04.2019 B3

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 Amendment 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 € ^{1,2} |

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ 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.

² 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

Caplacizumab

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der 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 Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert |
|--|--------------|--|---------|--|--|
| | N | Anzahl Patienten mit Ereignis n (%) | N | Anzahl Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität Gesamte Studiendauer | 71 | 1 (1,4) | 73 | 3 (6,4) | 0,34 [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

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 |
| Gesamte Studiendauer ² | 71 | 6 (8,5) | 73 | 7 (9,6) | 0,881 [0,284; 2,767] 0,886 |

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

² Daten aus dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA



| Endpoint | 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 |
| Endpoint | 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) | |
| Endpoint | 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 (Nachbeobachtungsphase, doppelblind) | 56 | 29,1 (0,22) | 37 | 28,8 (0,33) | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| Endpoint | 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 |

³ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers



| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term | Caplacizumab | Placebo |
|--|---|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) N = 71 | Patienten mit Ereignis n (%) N = 73 |
| UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ (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) |
| 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) |
| Herzerkrankungen | 16 (22,5) ^a | 14 (19,2) |
| Psychische Störungen | 16 (22,5) ^a | 22 (30,1) |
| Schlaflosigkeit | 6 (8,5) ^a | 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) ^a | 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) ^a |
| Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen | 11 (15,5) ^a | 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

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

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.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Caplacizumab zur Behandlung der 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 pharmazeutische Unternehmer hat am 28. September 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Caplacizumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 20. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. Februar 2019 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Caplacizumab](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Caplacizumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Caplacizumab
- **Handelsname:** Cablivi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2019
- **Beschlussfassung:** Ende März 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387)

- [Modul 1 \(514,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2650/2018-09-26_Modul1_Caplacizumab.pdf)
- [Modul 2 \(1,6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2651/2018-09-26_Modul2_Caplacizumab.pdf)
- [Modul 3 \(973,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2652/2018-09-26_Modul3-A_Caplacizumab.pdf)

- [Modul 4 \(4,2 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2653/2018-09-26_Modul4-A_Caplacizumab.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2019 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1,3 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Caplacizumab_2018-D-387.pdf)

- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(139,1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2655/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Caplacizumab-D-387.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2019
- Mündliche Anhörung: 12.02.2019

Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 per E-Mail

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Caplacizumab%20-%202018-10-01-D-387>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Caplacizumab - 2018-10-01-D-387). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/400/>

02.01.2019

Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.02.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.02.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.02.2019 um 15:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Caplacizumab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 22.01.2019 |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | 17.01.2019 |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. | 18.01.2019 |
| Alexion Pharma Germany GmbH | 22.01.2019 |
| Prof. Feldkamp, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/ Prof. Heyne, Universitätsklinikum Tübingen/ Prof. Hausberg, Städt. Klinikum Karlsruhe | 23.01.2019 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 23.01.2019 |
| Prof. Wörmann, DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) | 23.01.2019 |
| Prof. Menne/ Prof. Haller, Medizinische Hochschule Hannover/ Prof. Hausberg, Städt. Klinikum Karlsruhe | 23.01.2019 |
| Dr. von Auer, Universitätsmedizin Mainz | 23.01.2019 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | | | | | | |
| Dietrich, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Garbe, Fr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Kienitz, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Wolf, Hr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. | | | | | | |
| Gilbert, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Anton, Hr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Alexion Pharma Germany GmbH | | | | | | |
| Emmermann, Fr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Jeglitsch, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Prof. Feldkamp, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/ Prof. Heyne, Universitätsklinikum Tübingen/ Prof. Hausberg, Städt. Klinikum Karlsruhe | | | | | | |
| Feldkamp, Hr. Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | ja | ja |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Rasch, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Werner, Hr. Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Prof. Wörmann, DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische | | | | | | |

| Onkologie) | | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Bommer, Hr. Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | ja | ja |
| Wörmann, Hr. Prof. Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Prof. Menne/ Prof. Haller, Medizinische Hochschule Hannover/ Prof. Hausberg, Städt. Klinikum Karlsruhe | | | | | | |
| Menne, Hr. Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum | 22. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab / Cablivi® |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| Berücksichtigung der Besonderheiten des Krankheitsbildes der aTTP bei der Nutzenbewertung | |
| <p>Die erworbene Form der Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP, von englisch acquired TTP; Moschcowitz-Syndrom) (1, 2) ist eine seltene („orphan“) Erkrankung. In Deutschland ist in der GKV-Versichertenpopulation lediglich mit 147 Patienten (95% Konfidenzintervall: 112 bis 180) pro Jahr zu rechnen, weshalb die aTTP zu den sehr seltenen („ultra orphan“) Erkrankungen gezählt wird. Es handelt sich dabei um eine hochkomplexe, lebensbedrohliche, autoimmun-vermittelte Blutgerinnungsstörung, von der vor allem Erwachsene im Alter zwischen 36 und 44 Jahren betroffen sind, die ansonsten keine Komorbiditäten aufweisen (3, 4). Es handelt sich daher vorwiegend um erwerbstätige Erwachsene, potentielle Eltern, die noch ihre Kleinkinder / Kinder oder Jugendlichen versorgen. Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer; 54–77% der aTTP Patienten sind gemäß internationalen Registern weiblich (5).</p> <p>Unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90% (6), und trotz der aktuell verfügbaren Therapien, Plasmaaustausch in Kombination mit einer Immunsuppression, beträgt die akute Mortalität immer noch bis zu 20% (7-10).</p> <p>Die TTP gehört zur Gruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Diese bezeichnen als Oberbegriff eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsame Endstrecke eine</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Endothelschädigung und die Ausbildung von Mikrothromben ist. Entsprechend steht der Begriff nicht für eine spezifische Krankheitsentität, sondern für einen klinischen Symptomkomplex (Syndrom). Klinisch führend und in der Regel diagnostisch ausschlaggebend ist die Trias aus Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA) und einer Endorganbeteiligung als Ausdruck der Mikrozirkulationsstörung. Die MAHA beschreibt die mechanische Zerstörung der Erythrozyten infolge der Mikrothrombenbildung.</p> <p>Der aTTP liegt ursächlich die pathologische Bildung von Autoantikörpern gegen das den von-Willebrand-Faktor-spaltende Enzym ADAMTS13¹ zugrunde. Dies führt zu der für die aTTP charakteristischen Akkumulation von hyperadhäsiven, ultralangen von-Willebrand-Faktor-Multimeren (ULvWF), an die sich Thrombozyten, bevorzugt in den Arteriolen und Kapillaren, binden. Die Folge ist die Bildung mikrovaskulärer Thromben. Diese können bei akuten aTTP-Episoden zu lebensbedrohlichen Organschädigungen führen, die ursächlich für die hohe Morbidität und Letalität sind.</p> <p>Da die Thrombozyten durch die Mikrothrombenbildung verbraucht werden, sind Veränderungen der Thrombozytenzahlen ein Maß für die Krankheitsaktivität, und der wichtigste und sensitivste Parameter für das Monitoring des Krankheitsverlaufs. So lange diese Thrombozytopenie</p> | |

¹ ADAMTS13 = **A** Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo**S**pondin 1-like domains, member **13**

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>besteht, ist dies ein Ausdruck der kontinuierlichen Mikrothrombenbildung mit der Folge einer fortschreitenden Organschädigung bis hin zum Tod. Bestehen die Anzeichen einer aktiven TMA (Thrombozytopenie und LDH Erhöhung als Ausdruck der MAHA) trotz derzeitiger Standardbehandlung (Plasmaaustausch und Immunsuppression) fort, so spricht man von Therapierefraktärität (11, 12).</p> <p>Therapierefraktäre aTTP-Patienten haben auch heute noch eine besonders schlechte Prognose. Ein Großteil der aTTP-bedingten Todesfälle findet sich in dieser Gruppe. Um die lebensbedrohliche Situation zu durchbrechen ist immer eine Therapieeskalation erforderlich (häufigerer Plasmaaustausch, intensivierete Immunsuppression bis hin zum Einsatz von Zytostatika oder Splenektomien), meist verbunden mit einem Intensivstationsaufenthalt.</p> <p>Die Therapie der aTTP beinhaltet zwei Ansatzpunkte: die Kontrolle der Mikrothrombenbildung (1) bis zur erfolgreichen Unterdrückung der Autoantikörperproduktion (2).</p> <p>Caplacizumab wirkt durch die Blockade der Thrombozytenadhäsion unmittelbar und direkt auf das Schlüsselement der aTTP, die morbiditätsverursachende Mikrothrombenbildung. Der unmittelbare Wirkungseintritt von Caplacizumab schützt die aTTP-Patienten vor einer weiteren Mikrothrombenbildung, während der zugrundeliegende Autoimmunprozess durch die synergistisch, aber deutlich langsamer wirkenden Therapien wie Immunsuppressiva und Plasmaaustausch</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>therapiert wird (2, 13).</p> <p>In der HERCULES Phase III Studie (wie auch der Phase II-Studie TITAN) gab es während der Behandlungsphase keinen Todesfall unter Caplacizumab-Therapie (im Vergleich zu 3 Todesfällen unter derzeitiger Standardbehandlung plus Placebo) und keinen Fall von Therapierefraktärität (im Vergleich zu 3 Patienten gemäß Benhamou-Definition (11) bzw. 5 Patienten gemäß Scully-Definition (12) unter derzeitiger Standardbehandlung plus Placebo).</p> <p>Erleiden aTTP-Patienten eine erneute Krankheitsmanifestation nach anfänglicher Normalisierung der Thrombozytenwerte, so wird dies als aTTP-Rezidiv (Exazerbation / Rückfall) bezeichnet.</p> <p>Auch ein aTTP-Rezidiv, das sich durch eine erneute Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl und die Notwendigkeit einer Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs definiert, beschreibt eine lebensbedrohliche Komplikation der Erkrankung, denn der Patient unterliegt nun erneut dem Risiko, lebensbedrohliche Organschädigungen, bis hin zum Tode, zu erleiden.</p> <p>Caplacizumab zeigt auch in Hinblick auf die Rezidive einen signifikanten Vorteil, was den Zusatznutzen von Caplacizumab für die Patienten unterstreicht.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten – Nutzenbewertung des G-BA

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) nimmt zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nicht-Berücksichtigung der Phase II Studie TITAN in der Nutzenbewertung <ul style="list-style-type: none"> • Einbeziehung der Mortalitätsdaten aus TITAN in die Nutzenbewertung 2) Patientenrelevante Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Bedeutung der Thrombozytenzahl bei der aTTP • Operationalisierung und Patientenrelevanz des Endpunktes Therapierefraktärität • Operationalisierung und Patientenrelevanz der Endpunkte Exazerbation und Rückfall 3) Angaben zur Methodik <ul style="list-style-type: none"> • Definition und Angaben von UEs von besonderem Interesse (UEBIs) 4) Andere Aspekte der vorliegenden Nutzenbewertung | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| 1) Nicht-Berücksichtigung der Phase II Studie TITAN in der Nutzenbewertung | | |
| Einbeziehung der Mortalitätsdaten aus TITAN in die Nutzenbewertung | | |
| S. 9 ff | <p>Anmerkung: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) merkt folgendes an: „Die Studie TITAN ist eine randomisierte, einfachblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Anti-Von-Willebrand-Faktor Nanokörpers als Begleitbehandlung bei Menschen mit erworbener thrombotischer-thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Es handelt sich formal um eine Studie der Evidenzstufe Ib.“ Hierzu wird allerdings ergänzt, dass die Studienqualität als relativ gering angesehen wird, wodurch auch die Aussagekraft der TITAN Studie Seitens des G-BA als gering erachtet wird. Daraus schließt der G-BA, dass die Ergebnisse der TITAN Studie in der zugrundeliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden können.</p> <p>Nach Ansicht des pU handelt es sich jedoch bei der Mortalität um</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>einen harten Endpunkt, der von den Kritikpunkten des G-BA an der TITAN-Studie absolut unbeeinflusst ist, somit ein niedriges Verzerrungspotential aufweist und infolge dessen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in jedem Fall ergänzend zu berücksichtigen ist.</p> <p>Die im Dossier vorgelegte, kombinierte Auswertung der Studien zeigt eine signifikante Reduktion der Mortalität unter Caplacizumab, wie im Folgenden noch einmal dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der gepoolten Analyse der DB / SB-Behandlungsperiode, ergab sich eine statistisch signifikant niedrigere Todesrate in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe: 0 (0%) vs. 4 (3,6%). • Alle 4 Todesfälle in der Placebogruppe waren TTP-bezogen. Das berechnete Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95% KI: 0,02; 0,98; p = 0,048) (da aufgrund des Nullwertes in der Caplacizumab-Gruppe das RR nicht berechenbar ist). <p>Vorgeschlagene Änderung: Einbeziehung der Mortalitätsdaten der TITAN-Studie in Form der im Dossier ausgeführten gepoolten</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | | |
|--|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | Analyse in die Bewertung der Mortalität im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung. Bei der Mortalität handelt es sich um einen harten Endpunkt, der daher per se nicht verzerrt sein kann. | |
| 2) Patientenrelevante Endpunkte | | |
| Klinische Bedeutung der Thrombozytenzahl bei der aTTP | | |
| S. 20 | Anmerkung: Der G-BA gibt an, dass: „Zur Thrombozytopenie im Herstellerdossier keine wissenschaftliche Diskussion zur Validität dieses Laborparameters als Surrogat für patientenrelevante Ereignisse erkennbar ist.“ Charakteristisch für die aTTP ist die Akkumulation von hyperadhäsiven, ultralangen von-Willebrand-Faktor-Multimeren (ULvWF), an die sich Thrombozyten binden. Diese Aggregation der Thrombozyten führt zur massiven Bildung mikrovaskulärer | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. 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 |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Thromben und geht mit einem starken Thrombozytenverbrauch einher, welcher sich im Kardinalsymptom der aTTP, der Thrombozytopenie, manifestiert. Die Thrombozytopenie ist in der Regel schwerwiegend (Thrombozytenzahl < 30 x 10⁹ L⁻¹) (1, 12).</p> <p>So lange diese Thrombozytopenie besteht, muss von einem anhaltenden Prozess der morbiditätsverursachenden, mikrovaskulären Thrombenbildung ausgegangen werden. Ein aTTP-Patient mit schwerer Thrombozytopenie ist folglich in einem akut lebensbedrohlichen Zustand mit schneller klinischer Progression.</p> <p>Ziel der Therapie ist es daher, diesen zur Organischämie führenden Pathomechanismus zu unterbrechen und den Patienten schnellstmöglich aus dieser lebensbedrohlichen Situation zu befreien.</p> <p>Klinisch ist dabei die ja bereits mit namensgebende Thrombozytopenie, der einzige, auch in den derzeit verfügbaren Therapieleitlinien und -empfehlungen anerkannte und zentrale klinische Marker, um den individuellen Krankheitsverlauf zu überwachen und die erforderliche Therapie zu steuern. So wird</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Caplacizumab für die Anzahl der Exazerbationen in der doppelblinden Behandlungsphase (RR: 0,11 [95%-</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | | |
|---|---|--|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | <p>beispielsweise ein neuerlicher Abfall der Thrombozytenzahl meist als Frühsymptom eines Rezidivs interpretiert, was oft zu neuerlichen oder intensivierten therapeutischen Maßnahmen führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der Bedeutung der Thrombozytenzahl zur Krankheitsverlaufskontrolle und nachfolgenden Therapiesteuerung sollten die Endpunkte, deren Operationalisierung darauf beruht (Therapierefraktärität, Rezidive), als patientenrelevante Endpunkte vom G-BA anerkannt und dementsprechend in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> | 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. |
| Operationalisierung und Patientenrelevanz des Endpunktes Therapierefraktärität | | |
| S. 17 ff | <p>Anmerkung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss erläutert die Patientenrelevanz des Endpunkts Therapierefraktärität wie folgt: „Der Endpunkt „Therapierefraktärität“ wird zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingestuft. Die Definitionen setzen sich ausschließlich aus Laborparametern (Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase) zusammen. Im Herstellerdossier ist keine Diskussion zur Validität dieser Laborparameter als Surrogate für</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>patientenrelevante Ereignisse erkennbar.“</p> <p>Der in der Literatur berichtete Anteil von Patienten, die nicht auf die derzeitige Standardtherapie (Plasmaaustausch und Kortikosteroide) ansprechen und eine Therapieeskalation benötigen, variiert zwischen 10% und 42% (14). Im Gegensatz dazu trat unter Caplacizumabtherapie keine Refraktärität auf.</p> <p>Die zur Operationalisierung gewählten Parameter Thrombozytenzahl und Laktatdehydrogenase-Aktivität (LDH) sind als Maß für das Therapieansprechen international anerkannt (siehe z.B. das Konsensuspapier der Internationalen Arbeitsgruppe für TTP (12)), und geben Aufschluss über die Morbidität des Patienten – die persistierend niedrige Thrombozytenzahl zeigt eine anhaltende Mikrothrombenbildung an; die Freisetzung von Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein anerkannter Indikator für Zelluntergang (15).</p> <p>Wie bereits im Dossier angemerkt, geht aus dem französischen aTTP Register (11) hervor, dass refraktäre Patienten eine erheblich höhere Sterblichkeitsrate aufweisen, wobei die Mortalität ein harter, patientenrelevanter Endpunkt ist. Es wird eine Sterblichkeitsrate</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>von 42% (8 von 19) bei refraktären Patienten gegenüber lediglich 22% (25 von 114) bei nicht-refraktären Patienten angegeben.</p> <p>Die stark erhöhte Mortalität bei therapierefraktären Patienten spiegelt sich auch in der HERCULES-Studie wider: Im Placeboarm wurde eine Sterblichkeitsrate von 40% (2 von 5) bei refraktären Patienten (Scully-Definition) angegeben, gegenüber nur 1,4% (1 von 68) bei nicht-refraktären Patienten. Hier kann lediglich der Placeboarm betrachtet werden, da im Caplacizumabarm keine therapierefraktären Patienten beobachtet wurden.</p> <p>Aus Sicht des pU sollte die Therapierefraktärität als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden. Jede Therapierefraktärität stellt eine anhaltend komplikationsträchtige und lebensbedrohliche Situation dar. Die unbedingte Notwendigkeit, sie zu durchbrechen, macht eine fortlaufende stationäre Behandlung und eine belastende Therapieeskalation – bis hin zum Zytostatika-Einsatz und Splenektomie – erforderlich (16). Die Vermeidung eines therapierefraktären Verlaufs ist damit nach Ansicht des pU per se patientenrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der Therapierefraktärität</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | | |
|--|---|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | bleibt für die Patienten die lebensbedrohliche Situation bestehen. Dies spiegelt sich in der erhöhten Sterblichkeit therapieresistenter Patienten wider. Die Therapieresistenz ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen und in die Nutzenbewertung einzubeziehen. | |
| Operationalisierung und Patientenrelevanz der Endpunkte Exazerbation und Rückfall | | |
| S. 20 ff | Anmerkung: Der G-BA führt aus: „Für eine nachvollziehbare Operationalisierung fehlt die konkrete Definition der Thrombozytopenie, die die Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.“ Zum anderen merkt der G-BA an: „Die Validität der erhobenen Labordaten zum Endpunkt ist durch die Standardisierung der Erhebung als auch der Analysen gegeben. Fraglich ist, ob die Thrombozytopenie als alleiniges Kriterium ausreicht, um eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs auszulösen.“ Dazu ist aus Sicht des pU zunächst anzumerken, dass der auch vom G-BA grundsätzlich als patientenrelevant anerkannte Endpunkt Exazerbation gemäß des Standes der Wissenschaft zum Zeitpunkt | 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 Plasmaaustauschs 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 Plasmaaustauschs 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 |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|--|---|
| | <p>der Konzeption der HERCULES-Studie, wie folgt definiert war: Eine, binnen 30 Tagen nach dem Ende der ersten, initial erfolgreichen Plasmaaustauschtherapie, neuerliche Reduktion der Thrombozytenzahl unter den Normbereich ($< 150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$), verbunden mit der klinischen Notwendigkeit den Plasmaaustausch wieder aufzunehmen (1). Analoges gilt auch für den Endpunkt Rückfälle, nur unter Berücksichtigung eines anderen Zeitraumes, nämlich nach <u>mehr</u> als 30 Tagen nach dem Ende der ersten, initial erfolgreichen Plasmaaustauschtherapie.</p> <p>Obwohl auch andere – allerdings ähnliche – Definitionen einer Exazerbation und eines Rückfalls in der aTTP in verschiedenen Leitlinien und Konsensuspapieren existieren (vgl. z.B. Benhamou et al. 2015 (11), Scully et al. 2017 (12), Sarode et al. 2014 (16)), ist diesen allen gemeinsam, dass sie keinen Grenzwert für eine Thrombozytenzahl definieren, ab dem bei einem Wiederauftreten einer aTTP ein erneuter Plasmaaustausch eingeleitet werden muss. Dies spiegelt die große Komplexität der Erkrankung und die individuell stark unterschiedlichen, kaum vorhersehbaren Verläufe der Patienten wider.</p> | <p>Laborparameter Thrombozytopenie besteht keine konkrete Definition, ab wann eine Wiederaufnahme täglicher Plasmaaustausche erfolgen sollte.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Auf Grundlage der vorstehenden Ausführungen weist der pU darauf hin, dass es den vom G-BA geforderten Thrombozytengrenzwert tatsächlich nicht gibt. Insofern kann ein solcher auch nicht in die Operationalisierung einfließen.</p> <p>Dennoch ist der Abfall der Thrombozytenzahl der sensitivste Marker, um ein aTTP-Rezidiv und somit eine erneute Mikrothrombenbildung mit nachfolgender Organischämie frühzeitig zu detektieren.</p> <p>Wie sensibel der Abfall der Thrombozyten bei bekannten aTTP Patienten zu bewerten ist, beschreibt ebenfalls der internationale Konsensus, worin bereits ein 10%iger Abfall der Thrombozyten innerhalb von 24h ein engmaschiges Monitoring oder eine Intervention erforderlich macht (12).</p> <p>Wird der tägliche Plasmaaustausch wieder initiiert, ist damit zwingend eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus bzw. eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden. Die Thrombozytopenie als Leitsymptom der aTTP ist für die Therapieentscheidung von zentraler Bedeutung und</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>dementsprechend als valider Marker eines Rezidivs (Exazerbation / Rückfall) gegeben.</p> <p>Ein vom G-BA erkanntes hohes Verzerrungspotential ergibt sich nach Ansicht des pU angesichts der vorherigen Ausführungen und zusätzlich aufgrund des doppelblinden Studiendesigns nicht. Die Hintergründe für die in der HERCULES-Studie gewählte Operationalisierung der diskutierten Endpunkte sind vorstehend beschrieben, was aber in der Bewertung des G-BA derzeit nicht hinreichend Berücksichtigung findet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Rezidive (Exazerbationen / Rückfälle) sollten aufgrund der hohen Patientenrelevanz, der konsensusempfehlungskonformen Operationalisierung, die damit auch dem aktuellen Wissensstand und dem Standard der aTTP-Behandlung entspricht, sowie des niedrigen Verzerrungspotentials in die vorliegende Nutzenbewertung mit eingeschlossen werden.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | | |
|--|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| 3) Angaben zur Methodik | | |
| Definition und Angaben von UEs von besonderem Interesse (UEBIs) | | |
| S. 26 | <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA führt aus, dass die Festlegung der UEs mit besonderem Interesse (UEBIs) fehlt.</p> <p>Der pU merkt dazu an, dass die UEs, welche im Bereich der aTTP von besonderer Relevanz sind, nämlich die Blutungsereignisse, im Dossier detailliert aufgeführt wurden (siehe Modul 4, S.133, Tabelle 4-63):</p> <p>Tabelle: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse HERCULES Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB Studienzeitraum (Safety Population)</p> | <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | | |
|-----------------|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|

| Anzahl der Patienten mit - n (%) | Placebo | Caplacizumab | Odds-Ratio | | | Relatives Risiko | | | Risikodifferenz | | |
|---|-----------------|-----------------|------------|---------------|--------|------------------|---------------|--------|-----------------|----------------|---------|
| | (N=73) n (%) | (N=71) n (%) | OR | (95% KI) | p-Wert | RR | (95% KI) | p-Wert | RD | (95% KI) | p-Wert |
| Blutungen an der Katheterinjektionsstelle | 5 (6.8) | 5 (7.0) | 1.030 | (0.285;3.724) | 0.9637 | 1.028 | (0.311;3.399) | 0.9637 | 0.002 | (-0.081;0.085) | 0.9637 |
| Epistaxis | 2 (2.7) | 21 (29.6) | 14.91 | (3.344;66.48) | 0.0004 | 10.80 | (2.627;44.36) | 0.001 | 0.268 | (0.156;0.381) | <0.0001 |
| Zahnfleischbluten | 1 (1.4) | 12 (16.9) | 14.64 | (1.850;115.9) | 0.011 | 12.34 | (1.647;92.42) | 0.0145 | 0.155 | (0.064;0.246) | 0.0008 |
| Quetschung / Prellung | 10 (13.7) | 5 (7.0) | 0.477 | (0.155;1.474) | 0.1986 | 0.514 | (0.185;1.429) | 0.2022 | -0.067 | (-0.165;0.032) | 0.1867 |
| Ekchymose | 4 (5.5) | 2 (2.8) | 0.500 | (0.089;2.820) | 0.4323 | 0.514 | (0.097;2.719) | 0.4337 | -0.027 | (-0.091;0.038) | 0.421 |
| Petechien | 5 (6.8) | 2 (2.8) | 0.394 | (0.074;2.102) | 0.2757 | 0.411 | (0.082;2.051) | 0.2785 | -0.040 | (-0.110;0.029) | 0.2559 |
| Vaginale Blutung | 2 (2.7) | 4 (5.6) | 2.119 | (0.376;11.95) | 0.3948 | 2.056 | (0.389;10.88) | 0.3963 | 0.029 | (-0.036;0.094) | 0.3858 |
| Hämaturie | 2 (2.7) | 4 (5.6) | 2.119 | (0.376;11.95) | 0.3948 | 2.056 | (0.389;10.88) | 0.3963 | 0.029 | (-0.036;0.094) | 0.3858 |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Blutungsereignisse wurden basierend auf dem SMQ 'HAEMORRHAGE' (NARROW) ohne die Laborparameter extrahiert. Der Denominator der Proportionsberechnung (Prozent) ist die Gesamtpopulation pro Behandlungsarm in der Safetypopulation. Die statistischen Maßzahlen wurden mit SAS und deren PROC LOGISTIC für die Odds Ratios und PROC FREQ für die Relativen Risiken sowie der Risikodifferenz berechnet. Es gab eine „Continuity Correction“ von 0.5 bei der Berechnung der Odds Ratios, wenn kein Ereignis eingetreten ist. UEs wurden gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 20.0) kodiert.</p> <p>Fazit: Epistaxis und Zahnfleischbluten, beides Ereignisse, welche mit dem Wirkmechanismus von Caplacizumab in Verbindung gebracht werden können, waren die einzigen UEBIs mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten des Placeboarms. Der Anteil der Patienten mit Blutungsereignissen (ohne TTP) lag in der Gesamtbetrachtung aller Ereignisse bei 62,0% (n=44 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 46,6% (n=34 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33; 95% KI: 0,98; 1,81; p=0,067).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Anmerkung „Es fehlt die Festlegung welche Art von UEs von besonderem Interesse sind“ sollte gestrichen werden.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|--|
| 4) Andere Aspekte der vorliegenden Nutzenbewertung | | |
| S. 33 | <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 10 sind in den Abschnitten „gesamte Studie“ und „doppelblinde Behandlungsphase der Studie“ die Zuordnungen der Zahlen zu den Parameterbeschreibungen nicht korrekt. So haben z.B. nicht 80,6% der Patienten im Caplacizumab-Arm die Studie abgebrochen, sondern lediglich 19,4% wie in der darunterliegenden Zeile angegeben. Des Weiteren fehlen die Angaben für Protokollverletzungen in beiden Abschnitten („gesamte Studie“ und „doppelblinde Behandlungsphase der Studie“)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zuordnung der Zahlen überprüfen und korrigieren sowie die Angaben für Protokollverletzungen einfügen.</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |
| S. 36 | <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 12 weicht der Kalkulationsansatz für die vom G-BA berechneten Prozentangaben bei den Kategorien „Ethnie“ und „Adams-13 Aktivität“ für den Parameter „keine Angabe“ vom ursprünglichen Kalkulationsansatz ab, was dazu führt, dass sich die Gesamtsumme der Parameter je Kategorie zu mehr als 100% aufsummieren. Dies hängt damit zusammen, dass für die</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>ursprüngliche Berechnung die Anzahl der Patienten mit Angabe gleich 100% gesetzt wurde, wohingegen für die eigene Berechnung des G-BA die Gesamtzahl der Patienten gleich 100% gesetzt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entweder für den Parameter „keine Angabe“, wie auch im CSR, keine Prozentzahl angeben, oder alle Prozentangaben der Kategorien „Ethnie“ und „Adams-13 Aktivität“ unter Verwendung des vom G-BA gewählten Ansatzes (Gesamtpatientenzahl gleich 100%) neu berechnen.</p> | |
| S. 38 | <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 14 bezieht sich das angegebene relative Risiko mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert auf die Gesamtpopulation im Gesamtbehandlungszeitraum, was sich auf Grund der gewählten Darstellung nicht von selbst erschließt. Es läge nahe davon auszugehen, dass das relative Risiko die Angaben für „doppelblind“ (1/69 ~ 1,4% Caplacizumab und 3/47 ~ 6,4% Placebo) miteinander vergleicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bitte in der Fußnote 1), angeben, dass sich diese Kalkulationen auf die Gesamtpopulation im Gesamtbehandlungszeitraum beziehen (N=71 Caplacizumab und N=73 Placebo).</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |
| S. 45 | Anmerkung: | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>In Tabelle 22 ist das 95% Konfidenzintervall des Relativen Risikos für „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%)“ nicht korrekt dargestellt: das 95% KI geht von 0,20 bis <u>1,62</u> (statt bis 1.06).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bitte das obere 95% KI des Relativen Risikos für „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%)“ von „1,06“ auf „1,62“ ändern.</p> | genommen. |
| S. 45 | <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 22 werden in der ersten Zeile im Gegensatz zu den nachfolgenden Zeilen die Daten aus dem Nutzendossier des pU (Modul 4, Tabelle 4-59) nicht aufgeführt. Die Gründe für dieses unterschiedliche Vorgehen sind nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Fehlende Werte aus dem Nutzendossier ergänzen.</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |
| S. 46/47 | <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 23 sind bei 6 Prozentwerten die Nachkommastellen nicht korrekt dargestellt. Statt „xy,1“ müsste jeweils „xy,<u>5</u>“ stehen.</p> <p>Dies betrifft folgende Werte:</p> <p>Caplacizumab: Herzerkrankungen 22,<u>5</u>; Psychische Störungen 22,<u>5</u>; Schlaflosigkeit 8,<u>5</u>; Kaliummangel 8,<u>5</u>; Verletzungen,</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Vergiftungen und Behandlungskomplikationen 15,5.</p> <p>Placebo: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust 5,5.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bitte die Nachkommastellen der oben aufgeführten Prozentwerte von „xy,1“ auf „xy,5“ korrigieren.</p> | |
| S. 48 | <p>Anmerkung:</p> <p>Der 5. Absatz im Abschnitt 3.1 „Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Caplacizumab“ ist sprachlich teilweise identisch mit dem 3. Absatz, wirkt aber unvollständig. Der pU geht aus dem genannten Grund und des übrigen Kontextes davon aus, dass der 3. Absatz der gültige ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Überprüfung und ggf. Streichung des 5. Absatzes.</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |
| S. 50 | <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt an: „Mit der Entblindung, die wiederum an ein Rezidiv und den Beginn der open-label-Behandlung geknüpft ist, steigt die Anzahl der Tage im Krankenhaus und auf der Intensivstation der Erkrankten im Placeboarm numerisch im Vergleich zum Caplacizumabarm“.</p> <p>Rehospitalisierungen durch Exazerbationen erhöhten die Anzahl der Tage im Krankenhaus und auf der Intensivstation. Durch die</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>open-label-Behandlung mit Caplacizumab wurde die ursprüngliche Zuordnung zu einem Studienarm allerdings nicht entblindet. Somit birgt diese open-label Behandlung kein Verzerrungspotential bezüglich der für die Studienarme ermittelten Liegedauern.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Satz streichen.</p> | |
| S. 50 | <p>Anmerkung: Der G-BA führt aus: „Bei den anderen Mortalitätsendpunkten sind keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar.“ Im Gesamtkontext geht der pU davon aus, dass hier anstatt der erwähnten „Mortalitätsendpunkte“ die „Morbidityendpunkte“ gemeint sind. Vorgeschlagene Änderung: Wortwahl bitte überprüfen und ggf. korrigieren.</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |
| S. 54 | <p>Anmerkung: In Tabelle 24 wird in der Spalte „Effekt“ für die UEs die Kategorie „nb“ (nicht berechnet, deskriptiver Vergleich) angegeben. Dieses Vorgehen unterscheidet sich von dem für die SUEs in der Zeile darunter, obwohl die zugehörigen Werte in der Spalte „Ergebnis“ in beiden Fällen der Tabelle 4-59 des Moduls 4 des Nutzendossiers entnommen wurden, und entsprechend auch hier die Angabe des</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | RR inkl. 95% KI und p-Wert im Nutzendossier vorhanden sind. Vorgeschlagene Änderung: Änderung der Kategorie des Effektes entsprechend der Daten aus Tabelle 4-59 des Moduls 4 des Nutzendossiers von „nb“ auf „↔“. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten – IQWiG Bewertung

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| Hospitalisierungsstatus von Patienten mit einer akuten aTTP Manifestation | | |
| S. 5 | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt an: „Der pU wählt die Fälle aus den tiefgegliederten Diagnosedaten des Statistischen Bundesamtes. Damit werden vollstationäre Patientinnen und Patienten erfasst. Dem G-DRG-Browser lassen sich auch Fälle mit dem ICD-Code-M31.1 entnehmen, die teilstationär behandelt wurden. Fälle mit aTTP, die teilstationär oder auch ambulant behandelt werden können, sind in den Berechnungen des pU somit nicht berücksichtigt.“</p> <p>Hierbei ist zu berücksichtigen, dass unter dem ICD-Code M31.1 nicht nur die akuten aTTP Manifestationen, sondern auch andere thrombotische Mikroangiopathien gruppiert werden. Im Falle einer akuten aTTP Manifestation, einer hochkomplexen, lebensbedrohlichen, autoimmun-vermittelten Blutgerinnungsstörung, ist eine unmittelbare Behandlung mit Plasmaaustausch unausweichlich, was per se eine vollstationäre Krankenhausaufnahme erfordert. Im aTTP Subkollektiv der M31.1 Patienten gibt es daher, gerade in der hochakuten Phase zu Behandlungsbeginn, keine Patienten die teilstationär oder auch ambulant behandelt werden. Da diese hochakuten Patienten auch die Patienten sind, die mit Caplacizumab behandelt werden, ist das Vorgehen der Fokussierung auf vollstationäre Patienten als korrekt</p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | zu bewerten. Vorgeschlagene Änderung: Bitte ergänzen, dass das Vorgehen des pU als korrekt eingestuft wird, da bei der Behandlung einer akuten aTTP Manifestation, keine teilstationäre oder auch ambulante Behandlung zu erwarten ist. | |

Literaturverzeichnis

1. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-35.
2. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol.* 2008;142(5):819-26.
3. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1432-6.
4. Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology.* 2004;15(2):208-15.
5. Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e210-e1.
6. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AA. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion.* 2016;56(6):1451-8.
7. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* 2012;97(8):1181-6.
8. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;25;115(8):1500-11.
9. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2013;122(12):2023-9.
10. Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2015;13((suppl 1)):S216-S22.
11. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015;13(2):293-302.
12. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer HJ, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
13. Rajan SK. BMJ Best Practice "Thrombotic thrombocytopenic purpura", last updated: May 27, 2016: BMJ Publishing Group Limited; 2016 [Available from: <http://bestpractice.bmj.com>].
14. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7.

15. Thomas L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Kapitel 1.10 Lactat-Dehydrogenase (LDH) 7. Auflage 2008. p. 107-14.
16. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. J Clin Apher. 2014;29(3):148-67.

5.2 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 17.01.2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab/Cablivi®/Vorgangs-Nr. 2018-10-01-D-387 |
| Stellungnahme von | medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Punkt 1: Kosten der Therapie</p> <p>Die Erstgabe des Wirkstoffes Caplacizumab wird im stationären Bereich durchgeführt.</p> <p>Im Krankenhausbereich gilt jedoch die Arzneimittelpreisverordnung nicht.</p> <p>Welche Verfahren werden verwendet um die tatsächlichen Arzneimittelkosten zu bestimmen?</p> | <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 18. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab/ Cablivi® |
| Stellungnahme von | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Besonderheiten des Krankheitsbildes berücksichtigen</p> <p>Bei der erworbenen Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP) handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Dem Dossier des pU ist zu entnehmen, dass in Deutschland in der GKV-Versichertenpopulation lediglich mit 147 Patienten pro Jahr zu rechnen sei.</p> <p>Da vor allem junge Erwachsene zwischen Mitte 30 und Mitte 40 Jahren betroffen sind, ergibt sich ein besonders hoher medizinischer Bedarf einer Behandlung, u. a. da in dieser Lebensphase neben der Erwerbstätigkeit auch die Familienfürsorge sicherzustellen ist.</p> <p>Bei der aTTP bilden sich Autoantikörpern gegen ein von-Willebrand-Faktor-spaltendes Enzym. Eine resultierende mikrovaskuläre Thrombenbildung führt dann zu schweren Schädigungen der Organe.</p> <p>Caplacizumab blockiert die Verklumpung der Thrombozyten und verhindert die Bildung mikrovaskulärer Thromben.</p> <p>Die vorgelegte Studie HERCULES zeigt Unterschiede u. a. bei Todesfällen, Therapierefraktärität und Rezidiven, die bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Caplacizumab angemessen zu würdigen sind.</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>vorgelegt wurden.</p> <p>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.</p> <p>Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p>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.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab |
| Stellungnahme von | Alexion Pharma Germany GmbH Landsberger Straße 300 D-80687 München Geschäftsführer: Hassan Jaroudi Handelsregister München: HRB 164762 |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Der GBA hat am 02.01.2019 die Nutzenbewertung zu Caplacizumab veröffentlicht. Caplacizumab wurde am 31.08.2018 von der EMA „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“ zugelassen.</p> <p>Alexion vertreibt das Medikament Eculizumab unter anderem „zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern, und Jugendlichen mit atypischem Hämolytisch-Urämischem Syndrom (aHUS)“.</p> <p>Des weiteren führt Alexion gerade zwei Phase-3-Studien (NCT02949128, NCT03131219) mit dem Medikament Ravulizumab (ALXN1210) zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern, und Jugendlichen mit atypischem Hämolytisch-Urämischem Syndrom (aHUS) durch.</p> <p>aHUS und TTP gehören zu der Gruppe der Thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). TMAs sind durch den Verschluss kleinster Gefäße mit Thrombozytenverbrauch, Mechanischer Hämolyse und Endorganschädigung gekennzeichnet. Demzufolge sind sich die klinischen Erscheinungsbilder der Erkrankungen aHUS und aTTP sehr ähnlich¹. Bis in die 90-er Jahre hinein wurde oftmals nicht differenziert sondern nur verallgemeinernd von TTP/HUS gesprochen.</p> <p>Mittlerweile sind die pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankungen aufgeklärt. Der TTP liegt eine schwere Defizienz der zinkhaltigen Metalloprotease „A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains 13“ (ADAMTS-13) zu Grunde¹, während das aHUS durch eine Regulationsstörung des Komplementsystems</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>verursacht wird. Trotzdem ist die Differentialdiagnose oft schwierig und langwierig.</p> <p>Eine sichere Differentialdiagnose zwischen aHUS und TTP ist nur durch Bestimmung der ADAMTS-13 Aktivität möglich, wobei eine ADAMTS-13-Aktivität >5% auf das Vorliegen eines aHUS und keiner TTP hinweist (s. Nutzenbewertung des GBA für Caplacizumab S.7)^{1,2}.</p> <p>In den Zulassungsstudien für Caplacizumab waren auch Patienten mit einer ADAMTS-13-Aktivität >5% eingeschlossen. Diese Patienten würden auch die Einschlusskriterien der aktuell laufenden Ravulizumab-Phase-3-Studien erfüllen.</p> <p>In den Ravulizumab-Studien wurden z.T. auch die gleichen Endpunkte wie in den Caplacizumab-Studien verwendet: „Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozyten, der LDH und des Serum-Kreatinins“.</p> <p>Wir begrüßen, dass mit der Zulassung von Caplacizumab eine wirksame Therapie zur Behandlung der TTP, einer seltenen TMA-Erkrankung mit hohem Medical Need zur Verfügung steht.</p> <p>Aufgrund der schwierigen und langwierigen Differentialdiagnose könnte Caplacizumab jedoch irrtümlich bei Patienten mit aHUS eingesetzt werden.</p> <p>Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Caplacizumab auch Alexion. Alexion möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung daher Stellung nehmen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|--|
| Modul 4A S157f | <p><u>Subgruppenanalyse in der HERCULES-Studie „ADAMTS-13 bei Studienbeginn (Modul 4A, S.157f:)“</u></p> <p>Der pU stellt eine Gegenüberstellung der Endpunkte „Mindestens ein TTP-bezogener Todesfall, Rückfall oder ein behandlungsbedingtes thromboembolisches Ereignis (DB Behandlungsperiode)“, „Rückfall während der DB Behandlungsperiode“, „Rückfall während der Follow-Up Periode“, „Rückfall während der gesamten Studiendauer“, „Refraktäre TTP“ für die Subgruppen ADAMTS-13-Aktivität <10% und ADAMTS-13-Aktivität ≥10% dar.</p> <p>Alexion nimmt zu dieser Subgruppenanalyse wie folgt Stellung:</p> <p>Alle Patienten der HERCULES Studie hatten vor Randomisierung einen Plasmaaustausch (PA) erhalten. PA verändert jedoch die messbare ADAMTS-13 Aktivität im Plasma^{1,3}. Retrospektive ADAMTS-13-Werte bei Aufnahme wurden erst mit der Protokollversion 2.0 vom 08.04.2016 zugelassen (s. Modul 4A S. 275)</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>In der Beschreibung der Subgruppenanalysen (s. Modul 4A S. 290) wird dargestellt, dass nach ADAMTS-13 Aktivität bei „Aufnahme oder Base-line“: <10% / ≥10% unterschieden wird.</p> <p>Der pU führt aus, dass bei einem Teil der Patienten mit ADAMTS-13-Aktivität ≥10% zu Studienbeginn im weiteren Verlauf der Studie ADAMTS-13-Werte <10% gemessen wurden. Dies könnte ein Hinweis auf eine Veränderung des ADAMTS-13-Aktivitätswertes zu Studienbeginn durch den vorangegangenen PA sein. Bei den kleinen Fall- und Ereigniszahlen in der Subgruppenanalyse können Veränderungen selbst bei einzelnen Patienten das Gesamtergebnis beeinflussen.</p> <p>Wir schlagen vor, den Abnahmezeitpunkt der ADAMTS-13-Aktivitätsmessung bei dieser Subgruppenanalyse zu berücksichtigen, z.B. indem Patienten mit einer ADAMTS-13-Aktivität >10%, die bereits einen Plasmaaustausch vor der ersten ADAMTS-13-Bestimmung erhalten haben, sicherheitshalber von dieser Subgruppenanalyse ausgeschlossen werden.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology* 2010;91:1-19.
2. Technozym ADAMTS-13 Chromogene und fluorogene ELISAs zur Bestimmung von ADAMTS-13 Antigen- und Inhibitorkonzentration sowie der Aktivität in humanem Plasma. In: *Technoclone*, ed.: Technoclone.
3. Wu N, Liu J, Yang S, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2015;55:18-24.

5.5 Stellungnahme Professor Feldkamp/ Prof. Heyne/ Prof. Hausberg

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 23. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab / Cablivi® |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Thorsten Feldkamp Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Prof. Dr. Nils Heyne Universitätsklinikum Tübingen Prof. Dr. Martin Hausberg Städt. Klinikum Karlsruhe |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Schriftlichen Stellungnahme der o. g. Sachverständigen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V für das Medikament Caplazizumab zur Behandlung der Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura:</p> <p>Mit dieser Stellungnahme möchten wir auf die Bedeutung und Nutzen des neuen Therapieansatzes von Caplazizumab für die Therapie der Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura hinweisen.</p> <p>Die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine Systemerkrankung, ausgelöst durch eine stark verringerte Aktivität der „A Desintegrin and Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 motif 13“ (ADAMTS 13). Bei der TTP unterscheidet man zwei Formen eine genetische und eine erworbene Form (1). Bei der genetischen Form liegt ein defektes ADAMTS 13 Protein mit einer verringerten Aktivität vor. Bei der erworbenen TTP wird der Ausfall der ADAMTS 13 durch einen immunologischen Prozess verursacht, der über Antikörperbildung zum beschleunigten Abbau und verringerter Aktivität der ADAMTS 13 führt. ADAMTS 13 ist für die Spaltung des prothrombotischen von Willebrand Faktor (vWF) verantwortlich, so dass der Ausfall der ADAMTS 13 zu einer Akkumulation von ultragroßen von Willebrand Multimeren führt. Die Akkumulation von ultragroßen vWF Multimere induziert eine ubiquitäre mikrovaskuläre Thrombosierung durch Anlagerung und Aktivierung von Thrombozyten (2). Dies verursacht thrombotische Gefäßverschlüsse mit konsekutiver ischämischer Organschädigung. Histologisch manifestiert sich die TTP als thrombotische Mikroangiopathie (TMA) und klinisch ist die Erkrankung durch eine mikroangiopathische Hämolyse mit Thrombozytenverbrauch und erhöhter Blutungsneigung (Purpura) gekennzeichnet. Unbehandelt</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>führt die akute TTP in nahezu allen Fällen rasch zum Tode (3).</p> <p>Die Therapie der TTP beruht auf zwei Säulen, die erste Säule ist die Eindämmung des immunologischen Prozess der zur Bildung der Antikörper gegen ADAMTS 13 geführt. Dies wird üblicherweise durch eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden und/oder Rituximab erreicht (4). Unglücklicherweise benötigt dieser Teil der Therapie einige Wochen bis es zur Normalisierung der Antikörpertiter und damit Kontrolle der Krankheitsaktivität kommt (5). Aufgrund der raschen unmittelbaren Sterblichkeit der erworbenen TTP kommt deswegen der zweiten Säule der Therapie, der akuten Verhinderung einer weiteren Ausbildung von Mikrothromben und Progression der TMA eine kritische Bedeutung zu. Hier war vor der Einführung von Caplacizumab der Plasmaaustausch die einzige therapeutische Möglichkeit. Durch die akute Behandlung mit Plasmaaustausch in spezialisierten Kliniken konnten die Sterblichkeit der TTP gesenkt werden, allerdings bleibt die akute Mortalität immer noch sehr hoch. So versterben bei der üblichen Therapie immer noch 10,3 % der Patienten im Median 4 Tage nach Aufnahme (6). Eine wesentliche Ursache dieser akuten Mortalität liegt aus Sicht der medizinischen Sachverständigen auch daran, dass ein Plasmaaustausch in vielen Kliniken nicht verfügbar ist und selbst, wenn ein Plasmaaustausch verfügbar ist, die Initiierung organisatorisch und technisch bedingt 3 – 4 Stunden in Anspruch nimmt. Dass letztendlich auch eine solche Zeitverzögerung von nur 3 – 4 Stunden relevant ist zeigt eine exemplarische Fallbeschreibung aus der klinischen Praxis (Universitätsklinikum Kiel):</p> <p>Ein 27-jähriger Patient mit Unwohlsein, Übelkeit und reduziertem Allgemeinzustand wird unter der Verdachtsdiagnose einer TTP in die Klinik eingewiesen. Im Labor erhärtet sich der Verdacht auf eine TTP,</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>es zeigt sich eine Thrombozytopenie von 14 /nl, eine Hämoglobinkonzentration von 10,4 g/dl, eine LDH-Aktivität von 2751 U/l und ein erhöhtes freies Hämoglobin von 1471 mg/l (Normbereich bis 100 mg/l). Ein Plasmaaustausch wurde vorbereitet. Zwei Stunden nach Aufnahme und vor Beginn des Plasmaaustauschs äußerte der Patient plötzlichen Schwindel und wurde dann kurzfristig drucklos und reanimationspflichtig. Trotz Reanimation konnte der Patient nicht stabilisiert werden und verstarb im kardiogenen Schock. Die daraufhin durchgeführte Obduktion bestätigte den Verdacht der TTP.</p> <p>Der Therapieansatz mit Caplacizumab gehört in die Kategorie der zweiten Therapiesäule der TTP. So verhindert Caplacizumab durch Interaktion mit dem vWF und den Thrombozyten unmittelbar nach Gabe die Ausbildung von Mikrothromben und eine Progression der TMA. Es füllt somit die frühe therapeutische Lücke, in der die Immunsuppression noch nicht vollständig wirkt und der Plasmaaustausch entweder noch nicht initiiert ist, oder alleinig einen Progress der der TMA nicht ausreichend eindämmen kann.</p> <p>Aus Sicht der Sachverständigen ist die beobachtete Frühmortalität entscheidend auf diese therapeutische Lücke zurückzuführen. Die Therapie mit Caplacizumab kann als überbrückende Therapie (Bridging) diese vulnerable Phase abdecken und damit zur Reduktion der akuten Sterblichkeit der TTP beitragen. Dies erklärt die numerische und statistische Auffälligkeit hinsichtlich der Sterblichkeit zugunsten von Caplacizumab (vgl. Seite 50 unten im Dossier des G-BA).</p> <p>Ein entscheidender Punkt ist zudem, dass Caplacizumab im Gegensatz zum Plasmaaustausch flächendeckend zur Verfügung steht und die Therapie viel schneller eingeleitet werden kann als ein Plasmaaustausch. Dies stellt aus Sicht der Sachverständigen eine</p> | <p>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.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität liegt auf Grundlage der Ergebnisse der HERCULES-Studie weder ein Vorteil noch ein Nachteil für</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| wesentliche Verbesserung der bestehenden therapeutischen Möglichkeit zur Senkung der Akut-Mortalität der TTP dar. | Caplacizumab im Vergleich zu Placebo vor. |
| <p>Bei der TTP handelt es sich um relabierende Erkrankung, die meisten Patienten haben im Laufe ihres Lebens mehr als eine Episode. Unterschieden werden frühe Exazerbationen (unter laufender Therapie oder nach Beenden des Plasmaaustauschs) sowie eine Rekurrenz nach zwischenzeitlich vollständiger Rekonvaleszenz.</p> <p>In einem Consensus Statement (1) werden diese Situationen wie folgt definiert:</p> <p>Exazerbation: Abfall der Thrombozyten auf Werte unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches (z.B. < 150.000/μl), eine erhöhte LDH und die Notwendigkeit der Reinitiierung des Plasmaaustausches innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Plasmaaustausch nach initialem klinischen Ansprechen auf diese Therapie</p> <p>Rekurrenz: Abfall der Thrombozyten auf Werte unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches (z.B. < 150.000/μl), mit oder ohne klinische Symptome, mehr als 30 Tage nach Beenden des Plasmaaustausches für eine akute TTP Episode mit Notwendigkeit einer Wiederaufnahme der Therapie.</p> <p>Die Einteilung erfolgt führend anhand des Thrombozytenverlaufs und findet klinisch in dieser Form Anwendung.</p> <p>Sowohl eine Exazerbation als auch Rekurrenz der Erkrankung bringen den Patienten potentiell in eine erneut lebensbedrohliche Situation wenn nicht zeitgerecht und mit ausreichender Therapiedichte interveniert wird. Neben der einem fehlenden initialen Ansprechen (Therapieresistenz) stellen somit auch eine Exazerbation und eine Rekurrenz der TTP die klinischen Situationen dar, in denen der Patient</p> | Die Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>durch Organkomplikationen (insbesondere kardial und zentrales Nervensystem) und potentiell <i>quo ad vitam</i> bedroht ist. Sie sind klinisch somit in hohem Maße patientenrelevant und werden ärztlicherseits als Notfallsituationen betrachtet, die ein unverzügliches Handeln und eine akute Therapieeinleitung erfordern.</p> <p>Aus Sicht der Sachverständigen ist bis zur Therapieeinleitung das Patientenrisiko in einer Exazerbation oder Rekurrenzsituation nicht grundsätzlich anders zu bewerten, als bei Erstmanifestation der Erkrankung. Dies wird untermauert von Registerdaten, die die Mortalität in einer Rekurrenzsituation der TTP mit 12% ausweisen (7).</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr.- Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|--|
| Seite 20 Abschnitt Bewertung, Zeile 2ff. | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Exazerbation der Erkrankung ist entsprechend Internationalen Consensus führend über die Thrombozytopenie (Anfall der Thrombozyten auf Werte unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches) definiert. In der Initialphase und den ersten Wochen nach Beenden des Plasmaaustausches ist die Thrombozytopenie der sensitivste zur Verlaufseinschätzung der Krankheitsaktivität verfügbare Laborparameter. Eine Thrombozytopenie ist aus Sicht der Sachverständigen alleinig als Kriterium ausreichend, um eine Wiederaufnahme eines täglichen Plasmaaustauschs zu initiieren und wird im klinischen Alltag auch so gehandhabt.</p> <p>Da eine Exazerbation – wie oben angeführt – den Patienten erneut in eine Gefährdungssituation für Organkomplikationen und eine erhöhte Mortalität hineinführt, ist aus Sachverständigensicht die Thrombozytopenie bei Patienten mit TTP uneingeschränkt als valides Surrogat für patientenrelevante Ereignisse zu sehen.</p> <p>Obwohl pathophysiologisch sinnvoll, ist eine Messung der ADAMTS13 Aktivität für die Frage einer Exazerbation nicht heranziehbar, da die Werte durch den Plasmaaustausch gegen Spenderplasma (mit normaler ADAMTS13-Aktivität) nicht valide</p> | <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr.- Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| | sind. Dies gilt ebenfalls für die ersten Wochen nach Beenden der Plasmaaustauschtherapie. | <p>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.</p> <p>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.</p> |
| Seite 21 Abschnitt Bewertung, Zeile 2ff. | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Situation im Setting einer Rekurrenz ist weitgehend analog zur Exazerbation zu betrachten. Auch hier erfolgt die Definition führend über die Thrombozytopenie (Anfall der Thrombozyten auf Werte unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches).</p> <p>Analog der Exazerbation ist aus Sicht der medizinischen Sachverständigen auch bei der Rekurrenz die Thrombozytopenie bei Patienten mit bekannter TTP alleinig als Kriterium ausreichend, um die Wiederaufnahme einer Therapie und einen täglichen Plasmaaustausch zu initiieren. Ebenso ist eine Thrombozytopenie auch in dieser Situation als valides Surrogat für patientenrelevante</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr.- Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Ereignisse zu sehen.</p> <p>Die ADAMTS13-Aktivität liefert im Intervall (> 30 Tage nach letztem Plasmaaustausch) valide Werte und ermöglicht eine Risikostratifizierung hinsichtlich des Risikos einer Rekurrenz. Für die Diagnose einer rekurrenten Erkrankung ist sie akut jedoch nachrangig und oftmals auch nicht tagesaktuell oder vor Ort verfügbar.</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr.- Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| Seite 50 Abschnitt Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit | <p>Der G-BA führt aus: „Numerisch und statistisch (post-hoc-Analysen) auffällige Veränderungen zugunsten von Caplacizumab werden bei der Mortalität und bei der Hospitalisierung der Erkrankten deutlich. Bei den anderen Mortalitätsendpunkten sind keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Um Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit zu erhalten, erwartet die EMA die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie ALX0681-C302.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Numerisch und statistisch (post-hoc-Analysen) auffällige Veränderungen zugunsten von Caplacizumab werden bei der Mortalität und bei der Hospitalisierung der Erkrankten deutlich. Bei den anderen Morbiditätsendpunkten sind keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Um Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit zu erhalten, erwartet die EMA die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie ALX0681-C302.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Die medizinischen Sachverständigen gehen davon aus, dass es sich in o.a. Zusammenfassung um einen Druckfehler handelt und nach den Mortalitäts- und Hospitalisierungsdaten im zweiten Satz der Zusammenfassung die Morbiditätsendpunkte angesprochen werden.</p> | Die Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Prof. Dr.- Thorsten Feldkamp, Prof. Dr. Nils Heyne, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|--|
| Seite 50 Abschnitt Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit | <p>Wie oben hergeleitet und begründet stellen Exazerbation und Rekurrenz der TTP aus Sicht der medizinischen Sachverständigen ein in hohem Maße patientenrelevantes Ereignis da, dass in Registerdaten mit einer eigenständigen und substantiellen Mortalität assoziiert ist.</p> <p>In der HERCULES Studie (8) lag im Caplacizumab Arm die Zahl erneuter Krankheitsmanifestationen signifikant unterhalb des Placebo Arms. Dies betrifft sowohl die frühen Exazerbationen, als auch erneute Krankheitsmanifestationen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Therapierefraktäre Fälle traten ausschließlich im Placebo Arm auf.</p> <p>Zusammenfassend stellt, nach Sicht der medizinischen Sachverständigen, die Thrombozytopenie bei Patienten mit TTP, sowohl in der Definition von Exazerbation und Rekurrenz wie auch als Kriterium für die Initiierung eines Plasmaaustausches, einen validen Parameter dar. Er steht somit einer Operationalisierung von Morbiditätspunkten nicht grundsätzlich im Weg.</p> <p>Die substantielle Reduktion erneuter Krankheitsmanifestationen durch ein Bridging mit Caplacizumab in der vulnerablen frühen Phase der Erkrankung ist aus klinischer Sicht ein in hohem Maße patientenrelevanter Punkt mit prognostischer Implikation, der in die vorliegende Nutzenbewertung des GB-A nicht ausreichend Eingang gefunden hat.</p> | <p>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.</p> |

Interessenkonflikte der Sachverständigen im Kontext der Stellungnahme:

Prof. Dr. Thorsten Feldkamp, Kiel

- Honorar für Vorträge oder Beratertätigkeit: Ablynx, Sanofi-Genzyme
- Principal Investigator am Studienzentrum Kiel für die HERCULES Studie (8)

Prof. Dr. Nils Heyne, Tübingen

- Honorar für Vorträge oder Beratertätigkeit: Ablynx, Sanofi-Genzyme
- Coordinating Investigator der Phase IV observational study mit Caplacizumab (OSCAAR Studie, ALX0681-C401)

Prof. Dr. Martin Hausberg, Karlsruhe

- Honorar für Vorträge oder Beratertätigkeit: Ablynx, Sanofi-Genzyme

Literaturverzeichnis

1. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer HJ, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
2. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7.
3. Feldkamp T, Menne J, Haller H. Thrombotische Mikroangiopathie. *Nephrologe.* 2017;12(6):443-56.
4. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106(1):3-15.
5. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011.
6. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017.
7. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;25;115(8):1500-11.
8. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;DOI: 10.1056/NEJMoa1806311.

5.6 Stellungnahme der vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 23.01.2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab (Cablivi®) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.01.2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Caplacizumab (Cablivi®), ein Orphan Drug von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Caplacizumab 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. Es ist das erste zugelassene Arzneimittel für die Behandlung dieser sehr seltenen Erkrankung.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis einer randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie (HERCULES) durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung sieht der G-BA ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität (Hospitalisierungen, Tage auf der Intensivstation) und Nebenwirkungen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Die G-BA-Geschäftsstelle schließt in ihrer Bewertung die vorliegende randomisiert-kontrollierte Phase-II-Studie (TITAN) aus, die aufgrund der angeblich geringen Aussagekraft keine Berücksichtigung finden konnte. Festzustellen ist jedoch, dass die Ergebnisse der TITAN-Studie Gegenstand der Zulassung waren. Insbesondere ist darauf</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>hinzuweisen, dass eine Meta-Analyse der Studien TITAN und HERCULES einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben zeigt, der aufgrund des Ausschlusses der Studie TITAN in der Nutzenbewertung von der G-BA-Geschäftsstelle unberücksichtigt blieb. Nach Auffassung des vfa sind die Studie TITAN und der in der Meta-Analyse gezeigte Überlebensvorteil in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Kritisch festzustellen ist zudem, dass der G-BA-Geschäftsstelle für eine Reihe an nutzentragenden Endpunkten mit statistisch signifikanten Vorteilen wie „Exazerbationen“ oder „Therapierefraktärität“, die Relevanz für die Patienten in Frage gestellt oder gar aberkannt hat. Insb. werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten nicht in der Zusammenfassung der Bewertung dargestellt. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Die Vermeidung der Therapierefraktärität stellt aufgrund der lebensbedrohlichen Folgen der Erkrankung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Auch der Endpunkt „Exazerbationen“ ist, trotz möglicher Unsicherheiten hinsichtlich der Operationalisierung von unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Endpunkte „Exazerbationen“ und „Therapierefraktärität“ sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Generell ist zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines</p> | <p>keine Berücksichtigung finden kann.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde die doppelblinde, randomisierte, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Studie der Phase-III HERCULES</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse. | <p>(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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p>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.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

5.7 Stellungnahme der DGHO

| | |
|-------------------|-----------------|
| Datum | 23. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab |
| Stellungnahme von | <i>DGHO</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|---|---------------------|--------------|---------------------|-------|--|--------------|---------------------|--------------|---------------------|-------|--------------------------------------|-----------|-------|---|---|--|--|--|--|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren zu Caplacizumab (Cablivi®) ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP). Caplacizumab wird in Kombination mit Plasmapherese und Immunsuppression eingesetzt. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Caplacizumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>nach Maßgabe des behandelnden Arztes</td> <td>erheblich</td> <td>Beleg</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die frühe Nutzenbewertung von Caplacizumab liegen Daten von TITAN und HERCULES, zwei internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit 75 bzw. 145 Patienten vor. Die Daten der TITAN-Studie sind aufgrund relevanter Protokolländerungen nach Beginn der Rekrutierung und aufgrund vorzeitigen Studienabbruchs geeignet zum „Proof of | | Subgruppe | ZVT | pU | | IQWiG | | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | keine | nach Maßgabe des behandelnden Arztes | erheblich | Beleg | - | - | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> | | | |
| Subgruppe | ZVT | | | pU | | IQWiG | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis-sicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | |
| keine | nach Maßgabe des behandelnden Arztes | erheblich | Beleg | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Principle“, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Caplacizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie HERCULES war die Zeit zur Normalisierung der Thrombozyten. Bei diesem Surrogatparameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Caplacizumab. • Besser geeignet zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens von Caplacizumab ist das ereignisfreie Überleben, entsprechend dem sekundären Endpunkt von HERCULES. Er wurde zusammengesetzt aus TTP-bedingtem Tod, Rezidiv und Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Hier zeigte sich ein großer Unterschied von 12% versus 49% zugunsten von Caplacizumab gegenüber Placebo. • Die Tage der Hospitalisation und die Zeit auf der Intensivstation wurden durch die Therapie mit Caplacizumab verkürzt. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war im Caplacizumab- niedriger als im Placebo-Arm. • Daten zur Lebensqualität wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben. <p>Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) ist eine seltene Erkrankung mit einem hohen, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Caplacizumab senkt die krankheitsassoziierte Morbidität und gehört jetzt zum Therapiestandard bei dieser Erkrankung.</p> | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) gehört zu den sog. thrombotischen Mikroangiopathien, einer ätiologisch heterogenen Gruppe von Erkrankungen des vaskulären und des Gerinnungssystems [1]. Thrombotische Mikroangiopathien sind charakterisiert durch Thrombosen in kleinen und kleinsten Arterien und Venen aufgrund von Endothelschäden, oft gefolgt von einem Thrombozytenverbrauch mit Thrombozytopenie und einer Hämolyse. Die spezifische Morbidität wird vor allem durch die betroffenen Gefäßsysteme bestimmt [1, 2, 3].</p> | <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Das klinische Krankheitsbild der aTTP beginnt häufig mit unspezifischen Prodromi. Die charakteristischen Symptome werden als Pentade beschrieben: Fieber (10%), neurologische Symptome (80%), hämolytische Anämie (100%), Thrombozytopenie (100%) und Niereninsuffizienz (9%). Zentrale pathophysiologische Ursache der TTP ist ein hochgradiger Mangel an ADAMTS13, einer von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltenden Protease. Der vWF ist ein langkettiges, Multimer-bildendes Molekül mit zentraler Funktion in der primären Hämostase. Die Spaltung durch Proteasen ist Bestandteil der physiologischen Regulation zur Verhinderung von Gerinnseln und Gefäßverschlüssen. Laborchemisch wird die Diagnose einer aTTP durch einen ADAMTS13-Wert <10% definiert.</p> <p>Klinisch wird die seltene hereditäre von der häufigeren, erworbenen TTP unterschieden. Die hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom, wird durch homozygote oder sog. compound-heterozygote Mutationen verursacht. Bei der Mehrzahl der Betroffenen tritt die erste Symptomatik vor dem 5. Lebensjahr auf.</p> <p>Die erworbene Form (aTTP) ist eine immunvermittelte Erkrankung durch Bildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, das mittlere Alter der Erstmanifestation liegt zwischen 35 und 45 Jahren, Rezidive sind häufig.</p> <p>Die erworbene Form (aTTP) gehört zu den seltenen Erkrankungen. Basierend auf US amerikanischen Daten wird die Häufigkeit auf etwa 3/1.000.000/Jahr geschätzt. Belastbare Daten aus deutschen Registern liegen nicht vor.</p> <p>Die Letalität der aTTP ist hoch, unbehandelt liegt sie bei 72 – 94% [1, 2, 3].</p> | |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Standard der Therapie ist die frühe Plasmapherese innerhalb von 4-8 Stunden. Bei der aTTP senkt sie die Letalität auf etwa 20% [4]. Die Plasmapherese eliminiert ADAMTS13-neutralisierende Antikörper und erhöht die ADAMTS13-Aktivität im Blut. Empfohlen wird darüber hinaus eine medikamentöse Immunsuppression, vor allem mit Glukokortikoiden. Daten prospektiv randomisierter Studien fehlen. In Kohortenstudien ist bei suboptimalem Ansprechen auf die</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------|---------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------------------------|-------|---------|--------------|----|--------------------------------------|--|-----------------------------------|---------------------------|----------|---------|--------------|-----|--------------------------|-----------------------|------------------------------------|--|
| <p>Primärtherapie ein positiver Effekt von Rituximab auf die Remissionsinduktion sowie auf die Senkung des Rezidivrisikos und die Verlängerung der Remissionsdauer zu erkennen. Rituximab wird zwar in Leitlinien empfohlen, ist in dieser Indikation aber nicht zugelassen.</p> <p>Caplacizumab ist ein humanisierter, bivalenter Nanobody. Er bindet an die A1-Domäne des vWF, hemmt die Interaktion zwischen den ultralangen vWF-Multimeren und Thrombozyten - und damit die Bildung mikrovaskulärer Thrombosen. Ergebnisse randomisierter Studien zu Caplacizumab bei der aTTP sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Caplacizumab bei der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP)</p> <table border="1" data-bbox="181 783 1357 1126"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Studie</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Zeit bis zum Ansprechen²</th> <th>EFÜ³ (%)</th> <th>Rezidiv (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peyvandi, 2016 [5], Dossier</td> <td>TITAN</td> <td>Placebo</td> <td>Caplacizumab</td> <td>75</td> <td>4,3 vs 2,4⁵ p = 0,005</td> <td></td> <td>0 vs 22⁶ p = 0,002</td> </tr> <tr> <td>Scully, 2019 [6], Dossier</td> <td>HERCULES</td> <td>Placebo</td> <td>Caplacizumab</td> <td>145</td> <td>2,88 vs 2,69 p = 0,01</td> <td>49 vs 12 p < 0,001</td> <td>38 vs 12⁷ p = 0,012</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patienten; ² in Tagen; ³ EFÜ – ereignisfreies Überleben, Rate in %; ⁴ Rate in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Rezidiv/Exazerbation innerhalb von 10 Tagen; ⁷ Rezidiv innerhalb von 30 Tagen;</p> <p>Caplacizumab wurde im September 2018 von der EMA zur Therapie der aTTP zugelassen. Eine Entscheidung der FDA wird für Februar 2019 erwartet.</p> | Erstautor / Jahr | Studie | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | Zeit bis zum Ansprechen ² | EFÜ ³ (%) | Rezidiv (%) | Peyvandi, 2016 [5], Dossier | TITAN | Placebo | Caplacizumab | 75 | 4,3 vs 2,4 ⁵ p = 0,005 | | 0 vs 22 ⁶ p = 0,002 | Scully, 2019 [6], Dossier | HERCULES | Placebo | Caplacizumab | 145 | 2,88 vs 2,69 p = 0,01 | 49 vs 12 p < 0,001 | 38 vs 12 ⁷ p = 0,012 | |
| Erstautor / Jahr | Studie | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | Zeit bis zum Ansprechen ² | EFÜ ³ (%) | Rezidiv (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Peyvandi, 2016 [5], Dossier | TITAN | Placebo | Caplacizumab | 75 | 4,3 vs 2,4 ⁵ p = 0,005 | | 0 vs 22 ⁶ p = 0,002 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Scully, 2019 [6], Dossier | HERCULES | Placebo | Caplacizumab | 145 | 2,88 vs 2,69 p = 0,01 | 49 vs 12 p < 0,001 | 38 vs 12 ⁷ p = 0,012 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Caplacizumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag gehören Plasmapherese und immunsuppressive Therapie zum Standard.</p> | |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die Phase-II-Studie TITAN und die Phase-III-Studie HERCULES. TITAN war die erste randomisierte Studie zu Caplacizumab. Im Studienverlauf, auch nach Einschluss der ersten Patienten, gab es zahlreiche Änderungen des Studienprotokolls, u. a. zu Ein- und Ausschlusskriterien, zur Definition von Endpunkten, zum Signifikanzniveau, zu Untersuchungs- und Behandlungsprotokollen. Angesichts der insgesamt geringen Patientenzahl können diese Änderungen einen Einfluss auf das Studienergebnis haben. TITAN wurde am 14. März 2014 aufgrund der niedrigen Rekrutierungsrate vorzeitig beendet.</p> <p>HERCULES ist eine internationale, multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt, allerdings wurden aus Deutschland wegen eines sehr verzögerten Studienstartes keine Patienten</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>eingbracht. Die Bedingungen der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p>Die Studien TITAN und HERCULES wurden prominent in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p> | |
| | <p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist zwar ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Todesfallrate war in den beiden vorliegenden Studien niedrig.</p> | <p>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.</p> |
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</p> <p>Sekundärer Endpunkt von HERCULES war eine Zusammensetzung aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TTP bedingter Tod <u>und</u> - Rezidiv <u>und</u> - thrombembolisches Ereignis. <p>In diesem Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ zeigte sich eine deutliche</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | Überlegenheit von Caplacizumab gegenüber Placebo. | 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. |
| | <p>4. 3. 2. 2. Ansprechrate</p> <p>Die schwere Thrombozytopenie ist ein obligater Bestandteil des Krankheitsbildes der aTTP. In HERCULES wurde die Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl als primärer Endpunkt gewählt. Dieser Endpunkt wurde in HERCULES mit einer signifikanten Verkürzung der medianen Zeit von 2,88 auf 2,69 Tage erreicht.</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden in TITAN und HERCULES nicht erhoben.</p> | <p>Es wurden in der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> |
| | <p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Als häufigste Nebenwirkungen unter Caplacizumab wurden Epistaxis, Kopfschmerzen und Schleimhautblutungen aufgeführt.</p> | <p>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.</p> |
| | <p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Er orientiert sich an der institutionseigenen Methodik. Als positive Effekte von Caplacizumab werden die Verkürzung der Zeit auf der Intensivstation und die Verkürzung der Hospitalisation aufgeführt, ebenso die niedrigere Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Von den krankheitsspezifischen Endpunkten wird nur die neurologische Symptomatik aufgeführt, die anderen Parameter werden nicht ausgewertet.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura gehört zu den dramatischen Notfällen in der Hämatologie und Hämostaseologie. Entscheidend für die Prognose sind die frühe Diagnose und die unmittelbare Einleitung der Therapie, welche innerhalb von Stunden erfolgen müssen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der Heterogenität und der Dringlichkeit der Diagnostik und Therapie des Krankheitsbildes wurden bisher nur wenige prospektive Studien initiiert. Eine einzige randomisierte Studie aus Kanada bei 102 Patienten führte Anfang der 90er Jahre zur Etablierung der Plasmapherese als Standardtherapie. Zur Suppression der Autoantikörper werden darüber hinaus Kortikosteroide und Rituximab eingesetzt, allerdings auf empirischer Basis, nicht auf der Grundlage randomisierter Studien.</p> <p>Es ist deshalb besonders erfreulich, dass zur Untersuchung des Wertes von Caplacizumab in der Therapie der aTTP randomisierte Studien konzipiert wurden. Der Wert internationaler Studien in der Arzneimitteltherapie liegt oft nicht nur in der Untersuchung eines spezifischen Wirkstoffs, sondern auch in der Etablierung von Standards, vor allem in der Diagnostik, jedoch auch bezüglich der supportiven Therapie und der Evaluation von Endpunkten. Diese Herausforderung spiegelt sich deutlich in TITAN wider, der ersten randomisierten Studie zu Caplacizumab und der ersten randomisierten Studie zur aTTP seit 1991. In den Unterlagen sind 13 Änderungen des Studienprotokolls</p> | <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigt der Endpunkt Rezidive (Exazerbationen und Rückfälle) einen statistisch signifikanten</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>dokumentiert, davon mindestens 8 nach Beginn der Rekrutierung. Das beeinträchtigt die Bewertung der Ergebnisse. TITAN wurde im New England Journal of Medicine publiziert, ein deutlicher Hinweis auf den ungedeckten medizinischen Bedarf und den Wunsch nach Innovation. Die EMA sieht die Daten von TITAN als ausreichend zum „proof of principle“, eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Caplacizumab ist aufgrund von TITAN nicht möglich.</p> <p>HERCULES wurde auf der Basis der Erfahrungen von TITAN konzipiert. Als primärer Endpunkt wurde ein Laborparameter gewählt, die Normalisierung der Thrombozytenzahl. Die Thrombozytenzahl ist relevant und dient auch im klinischen Alltag als Hinweis auf ein Ansprechen auf die Therapie, also als Surrogatparameter. Deutlich besser geeignet zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens von Caplacizumab ist der sekundäre Endpunkt von HERCULES. Er wurde zusammengesetzt aus TTP-bedingtem Tod, Rezidiv und Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Vor allem die thrombembolischen Ereignisse sind für die Langzeitfolgen der aTTP verantwortlich, z. B. durch persistierende neurologische Symptome. Von großer Bedeutung ist die Wirksamkeit von Caplacizumab in den ersten Tagen der Erkrankung, die Zeit mit dem höchsten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Damit wird Zeit für die Wirkung anderer Maßnahmen (Plasmatherapie, Immunsuppression) gewonnen.</p> <p>Leider nimmt der pU diesen Endpunkt in dem Dossier nicht (oder kaum) auf, sondern orientiert sich strikt an der vorgegebenen Methodik. Dieses</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Vorgehen ermöglicht zwar grundsätzlich eine Vergleichbarkeit von Arzneimittel und Verfahren auf der Basis eines einheitlichen Bewertungsmaßstabs, wird aber der Besonderheiten seltener, perakut auftretender Krankheitsbilder nicht gerecht. Die AMNOG-orientierte Auswertung der Studiendaten seitens des pU führt auch dazu, dass die Zahlen aus der Primärpublikation [6] und die Zahlen im Dossier voneinander abweichen. Wir haben wiederholt den Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ in unseren Stellungnahmen als geeignet und relevant reklamiert, hier ist ein weiteres Beispiel.</p> <p>Bei Caplacizumab zeigt sich in diesem sekundären Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ eine deutliche Überlegenheit des Nanobodys gegenüber Placebo. Das führt dann auch dazu, dass die gesundheitsökonomisch relevanten Parameter der Zeit auf der Intensivstation und der Hospitalisation durch Caplazizumab deutlich verkürzt werden.</p> <p>Auffallend in beiden Studien ist die insgesamt niedrige Letalität, verglichen mit historischen Daten. Das kann daran liegen, dass die historischen Daten nicht korrekt sind. Wahrscheinlicher ist, dass allein die Definition und Umsetzung einheitlicher Diagnostik- und Therapiebedingungen die Prognose der Patienten verbessert. Damit bestätigt sich auch bei der aTTP, dass Patienten im Rahmen klinischer Studien besser behandelt werden. Möglich ist auch, dass Patienten mit schwersten, z. B. neurologischen Symptomen, seitens der beteiligten Zentren nicht in die</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Studie aufgenommen wurden.</p> <p>Das Fehlen von Daten zur Lebensqualität ist bedauerlich und entspricht nicht den heutigen Studienanforderungen.</p> <p>Übergeordnet betrachtet ist die Entwicklung von Caplacizumab ein weiteres Beispiel dafür, dass auch neue Arzneimittel für seltene und sehr seltene Erkrankungen im Rahmen internationaler randomisierter Studien getestet und weiterentwickelt werden können.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F: The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. Dtsch Ärztebl Int 115:327-334, 2018. DOI: [10.3238/arztebl.2018.0327](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0327)
2. George JN: Clinical practice: thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 354:1927-1935, 2006. DOI: [10.1056/NEJMcp053024](https://doi.org/10.1056/NEJMcp053024)
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 129:2836-2846, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-10-709857](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857)
4. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al.: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med: 325:393-397, 1991. DOI: [10.1056/NEJM199108083250604](https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250604)
5. Peyvandi F, Scully M, Kreber Hovinga JA et al.: Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 374:511-522, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1505533](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505533)
6. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F et al.: Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019 Jan 9 [Epub ahead of print]. DOI: [10.1056/NEJMoa1806311](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311)

5.8 Stellungnahme der Professor Menne/ Prof. Haller/ Prof. Hausberg

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab / Cablivi® |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Jan Menne Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover Prof. Dr. Hermann Haller Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover Prof. Dr. Martin Hausberg Städt. Klinikum Karlsruhe |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>In Hannover und Karlsruhe betreuen wir pro Jahr im Schnitt 10 Patienten mit erworbener (acquired) Thrombotischer Thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Diese Patienten präsentieren sich in der Regel akut krank und benötigen häufig eine intensivmedizinische Behandlung. Trotz der derzeit etablierten Standardtherapie besteht bei der jungen Patientengruppe noch eine Mortalitätsrate von 10-20% und es treten zum Teil erhebliche langfristige Behinderungen auf. Seit der Zulassung im Oktober 2018 haben wir in Hannover und Karlsruhe 7 Patienten mit Caplacizumab behandelt und bei allen Patienten ein rasches Ansprechen auf die Therapie beobachtet. Unsere persönlichen Erfahrungen decken sich mit den im New England Journal of Medicine veröffentlichten positiven Studienergebnissen der TITAN(1) und HERCULES(2) Studien. Wir würden es daher begrüßen, wenn der G-BA zu einer positiven Nutzenbewertung kommt.</p> <p>Im Folgenden werden wir kurz das Krankheitsbild vorstellen und über unsere Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit aTTP berichten.</p> <p>Eine thrombotisches Mikroangiopathie (TMA) ist ein Syndrom, welches klinisch durch die Trias von mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA), Thrombopenie und Organmanifestation (besonders häufig Nieren- und ZNS Beteiligung) gekennzeichnet ist.(3) Wie bereits dem Krankheitsbegriff zu entnehmen, kommt es zu thrombotischen Teil- oder Kompletverschlussen von kleinen Gefäßen (Arteriolen und Kapillaren). Infolgedessen verschlechtert sich die Perfusion des Organs, was sich klinisch - in Abhängigkeit vom betroffenen Organ -</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmer werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>vielfältig bemerkbar machen kann und bei schweren Verläufen zum Tode führt. Das thrombotische Geschehen führt durch den Plättchenverbrauch zu einer Thrombopenie, gleichzeitig verschlechtert sich die Zirkulation in den kleinen Gefäßen. Erythrozyten zerreißen bei der Passage von teilthrombosierten Gefäßen, was zum Auftreten einer hämolytischen Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten, Anstieg der Lactatdehydrogenase (LDH) und des freien Hämoglobins sowie zum Abfall des Haptoglobins führt. Es werden 3 Hauptformen unterschieden. Dies sind die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), das Shiga-Toxin induzierte hämolytisch-urämischen-Syndrom (STEC-HUS), welches früher auch als typisches HUS, D+HUS oder EHEC-HUS bezeichnet wurde, und das atypische HUS (aHUS). Für unsere Stellungnahme werden wir auf die beiden letzteren Krankheitsentitäten nicht eingehen.</p> <p>Für die thrombotisch thrombozytopenische Purpura ist eine verminderte Aktivität der Metalloprotease ADAMTS13 ursächlich, deren Funktion die Spaltung vom Endothel freigesetzter ultragroßer von-Willebrand-Multimere (UL-vWF) ist. Normalerweise werden diese großen Komplexe proteolytisch in den von Willebrand Faktor gespalten.(4) Wird ADAMTS13 durch Autoantikörper vom IgG Typ inhibiert, dies ist bei der erworbenen TTP (aTTP) oder im selteneren Fall (<5%) durch einen Gendefekt minder funktionsfähig exprimiert, lässt sich eine erhöhte Konzentration von UL-vWF in der Zirkulation nachweisen, welche zu einer Aggregation von Thrombozyten mit Mikrothrombenbildung in kleinen Gefäßen führen.</p> <p>Der Manifestation von TTP geht in 30-40% ein auslösendes Ereignis (z.B. Infektionen) voraus, welches zu einer Endothelschädigung führt.</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Alle Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie haben unabhängig von der Ursache eine hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und eine Organbeteiligung.(3, 5, 6)</p> <p>Je nach Schweregrad des Verlaufs kann das Spektrum aber sehr variabel sein. Dabei können nur Laborveränderungen festgestellt werden oder lebensbedrohliche Manifestationen. Die intravasale Hämolyse mit konsekutiver Anämie verursacht körperliche Leistungsminderung, Abgeschlagenheit und rasche Ermüdbarkeit. Kopfschmerzen, Schwindel, Belastungsdyspnoe und Tachykardie gehören ebenfalls zu den möglichen Symptomen.</p> <p>Historisch galt der unterschiedliche Fokus auftretender Endorganschäden als wegführender Hinweis zur Unterscheidung der verschiedenen TMA Formen. Stand die neurologische Beteiligung (Krampfanfall, Psychose, fokale Defizite oder Somnolenz bis Koma) im Vordergrund, hat man früher die Diagnose TTP gestellt. Heutzutage ist das nicht mehr zu rechtfertigen, da diese Symptome auch bei Patienten mit aHUS und STEC-HUS auftreten. Im Gegensatz dazu kommt es bei Patienten mit TTP bei unter 20% zu einer schweren Nierenbeteiligung. Dabei tritt häufig eine schwere Hypertonie infolge renaler Ischämie auf. Kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall treten besonders häufig (über 10%) bei TTP auf und es ist bei dieser Patientengruppe gezeigt worden, dass initial erhöhte Troponinwerte ein ungünstiger Prognosefaktor sind. (7)</p> <p>In den letzten Jahren sind mehrere Arbeiten erschienen in denen bewiesen wurde, dass Patienten mit aTTP in der Regel eine ausgeprägte Thrombopenie (<30/nl) und keine wesentliche Nierenschädigung (Krea <200 µmol/l) haben.(8) Diese</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Laborkonstellation findet sich sehr selten bei Patienten mit HUS und ist daher ein guter klinischer Anhaltspunkt, um zwischen TTP und HUS zu unterscheiden. Sicher unterscheiden lassen sich die Erkrankungen aber nur durch die Bestimmung der ADAMTS13 Aktivität. Bei Patienten mit aTTP liegt die Aktivität immer unter 10% und in der Regel ist sie sogar nicht nachweisbar (<0,3%).</p> <p>In den 70er Jahren lag die Letalität bei Patienten mit einer thrombotischen Mikroangiopathie bei 50%. Alleine durch eine gute unterstützende und symptomorientierte Therapie, welche teils auch Intensivtherapie erfordert, konnte die Prognose in den letzten 30-40 Jahren wesentlich gebessert werden. Bei Patienten mit aTTP ist der Plasmaaustausch die derzeitige Standardtherapie. Einerseits wird ADAMTS13 mit dem Plasma zugeführt und andererseits Antikörper gegen ADAMTS13 eliminiert. In der Regel kommt es nach 5-7 Behandlungen zu einer wesentlichen Verbesserung. Die Behandlung wird fortgeführt bis sich die Thrombozytenzahl auf Werte grösser 150/nl normalisiert hat. Bei Therapieversagen oder Rezidiven mit Nachweis von Antikörpern ist eine immunsuppressive Therapie meistens erfolgreich. Rituximab gilt als Mittel der Wahl.(9) Aber auch andere Therapiestrategien (u.a. Cyclophosphamid, Cyclosporin, Azathioprin) sind erprobt. Jedoch sterben immer noch 10-20% aller betroffenen Patienten. Zwei besonders schwere Krankheitsverläufe von Patientinnen, die wir in den letzten 12 Monaten in der MHH behandelt haben, möchten wir im folgenden Vorstellen, um Ihnen einen Eindruck von der Krankheit geben zu können.</p> <p>Patientin 1: Im Dezember 2017 wurde eine 26 jährige Patienten mit bekannter aTTP in einem auswärtigen Krankenhaus stationär aufgenommen. Im Oktober 2014 hatte sie bereits eine TTP Episode</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>gehabt, welche mit Plasmaaustausch erfolgreich behandelt werden konnte. Im Krankenhaus gab man bei einer stark verminderten Thrombozytenzahl auf 13/nl ein Thrombozytenkonzentrat und es erfolgte die Anlage eines Shaldonkatheters, um einen Plasmaaustausch durchführen zu können. Noch am selben Tag wurde die Patienten reanimationspflichtig und bei fehlender kardialer Pumpfunktion musste eine vaECMO und Impella eingebaut und die Patientin in das Herzzentrum Oeynhausen verlegt werden. Im Herzkatheter fand sich keine Stenose oder ein Verschluss der großen Gefäße. Dies passt zur Pathogenese der aTTP, welche zu Mikrothromben in den kleinen Arteriolen führt. Da ein Plasmaaustausch in Bay Oeynhausen nicht möglich war erfolgte die Verlegung in die MHH 2 Tage später. Bei thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und deutlicher Thrombozytopenie wurde ein sofortiger Plasmaaustausch (zweimal pro Tag) sowie eine hochdosierte Cortisontherapie begonnen. Daneben erfolgte eine Infusionstherapie mit Rituximab sowie eine Therapie mit dem Protease-Inhibitor Bortezomib. Unter oben genannter Therapie sowie unter fortgeführtem zweimaligem Plasmaaustausch zeigte sich ein langsamer Anstieg der Thrombozyten. Unter einem Versuch der Deeskalation der Plasmapherese auf eine tägliche Therapie zeigte sich erneut ein immunbedingter Abfall der Thrombozyten, sodass die medikamentöse Therapie um Ciclosporin erweitert wurde. Echokardiographisch fand sich initial unter vaECMO- und Impella-Therapie eine Apulsatilität. Im Verlauf zeigte sich unter der zuvor genannten Therapie ein zögerlicher, aber deutlicher Wiederbeginn der Ventrikel Kontraktion, so dass die ECMO und Impella Therapie nach 14 Tagen beendet werden konnte. Im Januar konnte nach mehr als 100 Plasmaaustauschbehandlungen auch diese Therapie</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>beendet werden und die Patientin im Februar in eine Neuro-Rehabilitationsklinik verlegt werden. Aufgrund der schweren Erkrankung hatte sich eine „critical-illness“ Neuropathie entwickelt. Ende 2018 war die Patientin in der Lage 500 m zu gehen. Die Versorgung ihrer 4 Jahre alten Tochter fällt ihr aber noch schwer. Die Herzfunktion hat sich seit Februar 2018 nicht gebessert und es besteht eine mittelschwere Einschränkung der Kontraktilität (Ejektionsfraktion 35%, normal 70%). Somit ist davon auszugehen, dass als Folgeschaden eine Herzinsuffizienz bestehen bleiben wird. Auch ist noch eine leichte Nierenfunktionseinschränkung nachweisbar.</p> <p>Patientin 2: Im April 2018 übernahmen wir eine 28 jährige Patientin aus einem externen Krankenhaus. Dort hatte sie 5 Tage zuvor nach der 37 Schwangerschaftswoche ihr 4. Kind zur Welt gebracht. Bereits bei Entbindung fiel eine Thrombopenie auf. Bei bekannter Autoimmunthrombopathie wurde eine Therapie mit Steroiden begonnen. Am Folgetag entwickelte sie ein Schlaganfall mit halbseitiger Lähmung. In den Folgetagen stieg die LDH auf Werte von >5000 U/l (nl. <250 U/l) und die Thrombozyten fielen weiter ab. An Tag 5 erfolgte die Verlegung in die MHH mit Verdacht auf TTP. Ebenso wie bei der zuvor beschriebenen Patientin begannen wir zusätzlich zur hochdosierten Steroidbehandlung sofort mit einer Plasmaaustauschbehandlung und Rituximabgabe. Im weiteren Verlauf entwickelte sie Krampfanfälle, ein dialysepflichtiges Nierenversagen wurde Beatmungspflichtig und verstarb letztlich nach 6 Wochen Therapie im Multiorganversagen. Zu keinem Zeitpunkt kam es zu einem Anstieg der ADAMTS13 Aktivität, welche während des gesamten Aufenthaltes nie über 1% anstieg. Dieser Verlauf war sehr tragisch, weil die Patientin 4 Kinder im Alter</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>zwischen 6 Wochen und 6 Jahren hatte.</p> <p>Diese beiden Patientenfälle sollen aufzeigen, wie schwer die Erkrankung verlaufen kann. In der Regel ist das Krankheitsbild milder und lässt sich gut mit Plasmaaustausch und Immunsuppression behandeln, wie auch bei Patientin 1 während der Erstmanifestation im Jahr 2014. Jedoch lässt sich der Krankheitsverlauf bei Präsentation nicht vorhersagen. Daher stellt die Gabe von Caplacizumab eine sehr wichtige neue Therapieoption dar. Durch die Gabe von Caplacizumab wird der Krankheitsprozess gestoppt und es kommt zu keiner weiteren Bildung von Mikrothromben und Verschlüssen kleiner Gefäße. Dadurch gewinnen wir als behandelnde Ärzte Zeit die Autoimmunerkrankung zu behandeln und die weitere Bildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13 zu verhindern. Am Städtischen Klinikum Karlsruhe wurden von Juli 2018 bis Januar 2019 insgesamt drei Patientinnen und ein Patient mit Caplacizumab behandelt nach Versagen der etablierten Therapie für TTP (Plasmapherese, Steroide, auch Rituximab in zwei Fällen). Alle drei Patientinnen zeigten in der therapierefraktären Situation neurologische Ausfälle, die sich allesamt prompt nach Caplacizumab-Gabe zurückgebildet haben. In der Medizinischen Hochschule Hannover haben wir im Dezember 2018 3 junge Frauen mit Caplacizumab behandelt. Eine Patientin war therapierefraktär auf Plasmaaustausch, die 2. Patientin hatte eine Pankreatitis und neurologische Ausfälle und die 3. Patienten eine akute Psychose mit neurologischen Ausfällen. Bei allen drei Patientinnen kam es zu einer raschen Besserung der neurologischen Symptome und Normalisierung der hämatologischen Laborwerte. Nach Normalisierung der ADAMTS13 Werte konnte die Therapie mit Caplacizumab beendet werden.</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt bei den Therapieabbrüchen wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jan Menne, Prof. Dr. Hermann Haller, Prof. Dr. Martin Hausberg

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die persönliche Erfahrung bei den 7 mit Caplacizumab behandelten Patienten sind sehr vielversprechend und lassen uns vermuten, dass die Krankheitsverläufe bei den zuvor geschilderten jungen Frauen viel glimpflicher ausgegangen wären und wahrscheinlich Patientin 2 nicht verstorben wäre, hätte Caplacizumab bereits länger zur Verfügung gestanden. Die bisherigen publizierten Ergebnisse in der TITAN (1) und HERCULES (2) Studie zeigen, dass die Sterblichkeit durch Caplacizumab deutlich gesenkt wird. Insgesamt gab es in beiden Studien 6 Todesfälle durch TTP assoziierte Komplikationen. Keiner dieser Todesfälle ist während der Behandlung mit Caplacizumab aufgetreten.</p> | <p>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.</p> <p>Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p>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.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | |

5.9 Stellungnahme Dr. von Auer

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 23. Januar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab / Cablivi® |
| Stellungnahme von | Dr. med. Charis von Auer Leitung Hämostaseologie III. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mainz |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Charis von Auer (Universitätsklinikum Mainz)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Mit dieser Stellungnahme möchte ich anhand eines Fallberichtes aus klinischer Sicht auf die Bedeutung und Nutzen des neuen Therapieansatzes von Cablivi für die Therapie der Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura hinweisen.</p> <p>Seit dem 20.1.2019 wird eine Patientin in unserer Klinik aufgrund einer autoimmunen TTP (thrombotisch thrombozytopenische Purpura) behandelt.</p> <p>Am 20.1.2019 wurde die Patientin im akuten TTP-Schub mit ausgeprägter Symptomatik notfallmäßig eingeliefert. Es wurden ein akuter Schlaganfall, Herzinfarkt und beginnendes Nierenversagen festgestellt, ebenso ein Anstieg der Leberwerte (siehe Abbildung 1: Laborwerte am 20.01.2019, unter der Tabelle).</p> <p>Die Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt.</p> <p>Die ADAMTS13-Aktivität lag unter 1% mit Nachweis eines Hemmkörpers (siehe Abbildung 2: ADAMTS13-Aktivität am 20.01.2019 unter der Tabelle).</p> <p>Trotz sofortiger Einleitung der Standard-Therapie mit täglichen Plasmapheresen und Prednisolon und bereits leichter Verbesserung der Thrombozytenzahl und LDH kam es am 21.1.19 zu einer klinischen Verschlechterung der Patientin mit einem zerebralen Krampfanfall und Koma. Zudem fand sich ein weiterer Anstieg der Herzenzyme und Nierenwerte als Zeichen der weiteren Organschädigung (siehe Abbildung 2: ADAMTS13-Aktivität am 20.01.2019, unter der Tabelle).</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Dr. med. Charis von Auer (Universitätsklinikum Mainz)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Es wurde daher eine Intensivierung der Therapie mit einem weiteren Immunsuppressivum (Rituximab®) entschieden. Dieses Präparat wird in den Leitlinien empfohlen, bei mehreren Autoimmunerkrankungen eingesetzt, ist jedoch für die TTP nicht explizit zugelassen. Es verhindert die weitere Bildung des Autoantikörpers gegen ADAMTS13 und das Enzym kann so in den Normbereich ansteigen und seine Funktion erfüllen. Ein Wirkungseintritt ist nach meiner Erfahrung frühestens nach einer Woche, eher nach einigen Wochen bis Monaten zu erwarten. Der verzögerte Wirkungseintritt ist auch von anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. der ITP bekannt. Durch Hinzunahme eines dritten Immunsuppressivums würde sich der Wirkungseintritt nicht sicher beschleunigen und das Infektionsrisiko deutlich ansteigen.</p> <p>Für mich ist daher in diesem fulminant verlaufenden TTP-Schub ein Zusatznutzen durch den sofortigen Einsatz von Cablivi gegeben. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt der Immunsuppression mit Prednisolon und Rituximab kann so sicherer überbrückt werden. Durch den Einsatz von Cablivi soll bei dieser Patientin kurzfristig die weitere Ausbildung von Mikrothromben mit weiterer ischämischer Schädigung des Hirn- Herz- Nieren- und Leberparenchyms verhindert werden. Die Ausbildung eines Herzversagens durch weiteres Absterben des Herzmuskels aber auch eines Multiorganversagens oder einer irreversiblen Hemiparese durch großen Schlaganfall soll so verhindert werden.</p> <p>Im Rahmen des Deutschen TTP-Registers betreue ich etwa 100 TTP-Patienten in der Nachsorge nach einem akuten Schub. Wie ebenfalls aus der Literatur bekannt, kommt es auch bei milder verlaufenden Schüben unter der bisherigen Therapie nicht selten zur Ausbildung von Langzeitfolgen nach einer akuten Schädigung durch Mikrothromben im TTP- Schub. Inwieweit diese z.T. mit erheblichen Beeinträchtigungen im</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt bei den Therapieabbrüchen wegen UE kein statistisch signifikanter Unterschied</p> |

Stellungnehmer: Dr. med. Charis von Auer (Universitätsklinikum Mainz)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>sozialen und beruflichen Umfeld der Patienten einhergehenden psychischen/ körperlichen Spätfolgen der TTP durch den Einsatz von Cablivi und die damit kurzfristige Minderung weiterer ischämischer Gewebeschädigung besonders im Hirnparenchym zu einer Verhinderung oder Reduktion von Spätsymptomen führt, bleibt abzuwarten. Auch hier kann ein Zusatznutzen erwartet werden.</p> | <p>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.</p> <p>Darüber hinaus wurden im Rahmen der Studie HERCULES keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</p> <p>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.</p> |

Abbildung 1: Laborwerte am 20.01.2019

| Bestimmung | 20.01.19 | 20.01.19 | 20.01.19 | 20.01.19 | 15.05.18 | 16.04.18 | Einheit | Referenz |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|-------------|
| <input type="checkbox"/> LDH | | | 2148 | 1899 | 223 | | U/l | <245 |
| <input type="checkbox"/> CK | | | 277 | 209 | | | U/l | 30 - 170 |
| <input type="checkbox"/> Troponin I | | | 2792 | 2504 | | | pg/ml | < 24 |
| <input type="checkbox"/> CRP | | | 4,4 | 2,5 | 1,2 | | mg/l | < 5 |
| <input type="checkbox"/> Glucose | | | 235 | 256 | | | mg/dl | 70 - 100 |
| <input type="checkbox"/> Gesamt-Eiweiß | | | 75 | 85 | | | g/l | 64 - 83 |
| <input type="checkbox"/> Albumin | | | 30 | | | | g/l | 34 - 48 |
| <input type="checkbox"/> Osmolalität | | | 314 | | | | mOs/kg | 280 - 300 |
| Klinische Chemie (Serum) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Procalcitonin | | | kM | | | | ng/ml | |
| <input type="checkbox"/> TSH | | | | 2,71 | | 0,91 | mU/l | 0,4 - 4,9 |
| <input type="checkbox"/> Fr. Trijodthyronin (FT3) | | | | 2,2 | | | pg/ml | 1,88 - 3,18 |
| <input type="checkbox"/> Fr. Trijodthyronin (FT3) | | | | | | 2,4 | pg/ml | 1,7 - 3,7 |
| <input type="checkbox"/> Freies Thyroxin (FT4) | | | | | | 1,2 | ng/dl | 0,7 - 1,5 |
| <input type="checkbox"/> Thyreo-Peroxidase-AK(TPO) | | | | | | 27 | IU/ml | < 6 |
| <input type="checkbox"/> Triglyzeride | | | | 106 | | | mg/dl | < 150 |
| <input type="checkbox"/> Cholesterin (ges.) | | | | 204 | | | mg/dl | <200 |
| <input type="checkbox"/> HDL-Cholesterin | | | | 70 | | | mg/dl | >40 |
| <input type="checkbox"/> LDL-Cholesterin | | | | 113 | | | mg/dl | <160 |
| <input type="checkbox"/> LDL/HDL-Quotient | | | | 1,6 | | | | <3 |
| <input type="checkbox"/> Haptoglobin | | | kM | <0,08 | 1,03 | | g/l | |
| Klinische Chemie (EDTA-Blut) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> HBA1c | | | | 4,9 | | | % | 4,1 - 5,6 |
| <input type="checkbox"/> HBA1c | | | | 30 | | | mmol/mo... | 21 - 38 |
| Gerinnung (Citratplasma) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Quick | | | 85 | 95 | 116 | | % | 70 - 130 |
| <input type="checkbox"/> INR | | | 1,1 | 1,0 | 0,9 | | | |
| <input type="checkbox"/> APTT | | | 25,6 | 20,4 | 25,3 | | sec | 25 - 37 |
| <input type="checkbox"/> Fibrinogen (abgeleitet) | | | 264 | 301 | | | mg/dl | 200 - 390 |
| <input type="checkbox"/> Fibrinogen (nach Clauss) | | | | | 343 | | mg/dl | 200 - 390 |
| <input type="checkbox"/> D-Dimer | | | 9,55 | | 0,37 | | mg/l FEU | < 0,50 |
| Hämatologie (EDTA-Blut) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Leukozyten | | | 9,52 | 12,2 | 5,58 | | /nl | 3,5 - 10 |
| <input type="checkbox"/> Erythrozyten | | | 3,20 | 3,32 | 4,30 | | /pl | 3,7 - 4,8 |
| <input type="checkbox"/> Hämoglobin | | | 9,1 | 10,0 | 11,9 | | g/dl | 12 - 16 |
| <input type="checkbox"/> Hämatokrit | | | 27,7 | 29,1 | 37,0 | | % | 34 - 44 |
| <input type="checkbox"/> MCV | | | 86,7 | 87,8 | 86,1 | | fl | 83 - 100 |
| <input type="checkbox"/> MCH | | | 28,5 | 30,1 | 27,7 | | pg | 27 - 33 |
| <input type="checkbox"/> MCHC | | | 32,9 | 34,3 | 32,1 | | g/dl | 32 - 35 |
| <input type="checkbox"/> EVB | | | 18,4 | 16,2 | 12,8 | | % | 11,0 - 15,0 |
| <input type="checkbox"/> Thrombozyten | | | 12 | 17 | 268 | | /nl | 150 - 360 |

Abbildung 2: ADAMTS13-Aktivität am 20.01.2019

| Bestimmung | 20.01.19 | 20.01.19 |
|--|----------|----------|
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> APTT | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Fibrinogen (abgeleitet) | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Fibrinogen (nach Clauss) | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> D-Dimer | | |
| Hämatologie (EDTA-Blut) | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Leukozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Erythrozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Hämoglobin | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Hämatokrit | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MCV | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MCH | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MCHC | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> EVB | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Thrombozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MTV | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Neutrophile Granulozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Lymphozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Monozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Eosinophile Granulozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Basophile Granulozyten | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> gr.perox.neg. Zellen (LUC) | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Erythrozyten-Fragmente | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Retikulozytendiff. | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Retikulozyten % | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Retikulozyten abs. | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Retikulozyten Hb Gehalt | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Reti-ReifeindexL | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Reti-ReifeindexM | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Reti-ReifeindexH | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Retikulozytenindex | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Diagnose/Fragestellung ? | | |
| Spontanurin | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Leukozyten i. U. | | |
| Urinsediment | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Erythrozyten i. U. | | |
| Spezialgerinnung (Citratplasma) | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> vWF:AG | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> vWF Aktivität | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> vWFspalt. Protease ADAMTS-13 | | <1.0 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> vWF Ultralange Multimere | | ... |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> ADAMTS-13-Hemmkörper | | >2.5 |

Abbildung 3: Laborwerte am 21.01.2019

| Bestimmung | 22.01.19 | 22.01.19 | 21.01.19 | 21.01.19 | 21.01.19 | 20.01.19 | Einheit | Referenz |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------------|-------------|
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Magnesium | | | | 0.83 | | | mmol/l | 0.66 - 1.07 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Chlorid | | | | 102 | | | mmol/l | 98 - 107 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Creatinin | 1.83 | 1.72 | 1.77 | 1.65 | | | mg/dl | 0.6 - 1.1 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> eGFR nach CKD-EPI | 28 | 30 | 29 | 31 | | | ml/min/ ... | 38 - 88 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Harnstoff-N | 52 | | 49 | 45 | | | mg/dl | 10 - 20 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Harnsäure | 7.1 | | | | | | mg/dl | 2.6 - 6.0 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Phosphat | 4.9 | | | | | | mg/dl | 2.3 - 4.7 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> GPT (ALAT) | | | | 30 | | | U/l | < 35 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> GOT (ASAT) | 182 | | | 88 | | | U/l | 5 - 31 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Alkalische Phosphatase | 50 | | | | | | U/l | 37 - 111 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> gamma-GT | | | | 24 | | | U/l | 9 - 36 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Gesamt-Bilirubin | 0.63 | 0.61 | 0.83 | 2.35 | | | mg/dl | 0.3 - 1.2 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Lipase | 22 | | | | | | U/l | < 60 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> LDH | 611 | 611 | 567 | 957 | | | U/l | <245 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> CK | 1768 | | 2012 | 591 | | | U/l | 30 - 170 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Troponin I | 85417 | | 69742 | 6948 | | | pg/ml | < 24 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> CRP | 11 | 9.9 | 11 | 13 | | | mg/l | < 5 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Glucose | | | | 343 | | | mg/dl | 70 - 100 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Gesamt-Eiweiß | | | | 66 | | | g/l | 64 - 83 |
| Klinische Chemie (Serum) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Procalcitonin | | | 0.25 | | | | ng/ml | < 0.5 |
| Gerinnung (Citratplasma) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Quick | 80 | 79 | kM | 85 | | | % | 70 - 130 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> INR | 1.1 | 1.2 | | 1.1 | | | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> APTT | 23.0 | 22.7 | | 24.7 | | | sec | 25 - 37 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Fibrinogen (nach Clauss) | 188 | | | | | | mg/dl | 200 - 390 |
| Hämatologie (EDTA-Blut) | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Leukozyten | 19.7 | 19.7 | 15.8 | 8.16 | | | /nl | 3.5 - 10 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Erythrozyten | 2.26 | 2.23 | 2.33 | 3.09 | | | /pl | 3.7 - 4.8 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Hämoglobin | 6.4 | 6.4 | 6.8 | 8.9 | | | g/dl | 12 - 16 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Hämatokrit | 20.2 | 20.0 | 20.2 | 26.6 | | | % | 34 - 44 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MCV | 89.8 | 89.6 | 86.7 | 86.1 | | | fl | 83 - 100 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MCH | 28.3 | 28.9 | 29.2 | 28.7 | | | pg | 27 - 33 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MCHC | 31.5 | 32.2 | 33.7 | 33.4 | | | g/dl | 32 - 35 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> EVB | 20.3 | 20.4 | 18.5 | 19.6 | | | % | 11.0 - 15.0 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Thrombozyten | 59 | 57 | 41 | 18 | | | /nl | 150 - 360 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> MTV | 9.9 | 9.5 | 10.0 | 8.1 | | | fl | 7.6 - 11.2 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Neutrophile Granulozyten | | | 85.2 | | | | % | 43 - 75 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Lymphozyten | | | 8.8 | | | | % | 16 - 45 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Monozyten | | | 5.3 | | | | % | 3 - 8 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Eosinophile Granulozyten | | | 0.1 | | | | % | <7 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Basophile Granulozyten | | | 0.1 | | | | % | < 2 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> gr.perox.neg. Zellen (LUC) | | | 0.4 | | | | % | 2 - 5 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Erythrozyten-Fragmente | | 36 | | | | | Promille Ery | < 5 |
| <input type="checkbox"/> <input checked="" type="radio"/> Retikulozytendiff. | | | | | | | | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Charis von Auer (Universitätsmedizin Mainz)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | |

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Caplacizumab

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Emmermann
Herr Dr. Jeglitsch

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

Herr Anton
Frau Gilbert

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

Herr Prof. Dr. Bommer
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Menne

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

Herr Dr. Dietrich
Frau Dr. Garbe
Herr Dr. Kienitz
Herr Wolf

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

Herr Prof. Dr. Feldkamp

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.56 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

Wir sprechen heute über die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und Caplacizumab, eine neue Behandlungsform dieser Erkrankung. Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, kurz: aTTP, ist eine äußerst seltene Erkrankung. Ursächlich hierfür sind Autoantikörper gegen die Protease ADAMTS13, die zum Beispiel nach einem Infekt oder nach einer Schwangerschaft gebildet werden können. Diese Autoantikörper verhindern die Spaltung des sogenannten ultralangen von-Willebrand-Multimers, sodass sich an dieses Multimer ungehindert Thrombozyten anheften können. Dies führt zu der für die aTTP charakteristische Thrombozytopenie. Im Ergebnis folgt daraus eine

Mikrothrombenbildung in den Arteriolen und Kapillaren von Organen, was zu Organschädigungen bis hin zu Organversagen und letztlich zum Tod führt. Unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90 Prozent. Die aTTP ist also immer eine akut lebensbedrohliche Erkrankung.

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Das ist so: Im klinischen Alltag geht es vor allen Dingen um den relativen Abfall der Thrombozytenzahl. Wenn wir einen Patienten mit schwerer TTP behandeln, dann liegt seine Thrombozytenzahl bei 5.000 bis 10.000 Thrombozyten. Den müssen wir behandeln, sodass die Thrombozytenzahl ansteigt. Bekommt der Patient wieder einen relevanten Abfall – das heißt, nachdem seine Thrombozytenzahl mit einer Therapie zufriedenstellend zum Beispiel auf 70.000 Thrombozyten angestiegen ist, fällt sie von 70.000

auf 30.000 Thrombozyten wieder ab –, wäre das für uns ein Zeichen, dass die TTP wieder aktiv ist. Der relative Verlust der Thrombozyten ist für uns der klinische Parameter, an dem wir die Therapie steuern.

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

Frau Conrad: Ich habe dazu Anschlussfragen. Einerseits ganz allgemein: Warum ist es bei dem Krankheitsbild so schwierig, die klinische Symptomatik von diesen Menschen, denen es offensichtlich sehr schlecht geht, über Endpunkte abzubilden? Und – das zielt in die gleiche Richtung –: Warum ist dieser relative Abfall nicht so zu operationalisieren, dass er für eine Studie einheitliche Vergleichsmöglichkeiten bietet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Feldkamp.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Conrad.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Professor Menne.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bommer.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Menne.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Zusammengefasst: Sie reagieren anhand von verschiedenen Laborparametern – Thrombozyten, LDH, Troponin, in Zukunft vielleicht auch ADAMTS13 –

und warten nicht, bis die klinische Symptomatik auftaucht, weil es dann eigentlich zu spät wäre. Kann man das so zusammenfassen?

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Holtkamp: Wann etwa?

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Nach der Akutphase ist die Neurologie der Patienten häufig zurückgebildet. Das heißt, die Patienten befinden sich augenscheinlich in einem

normalen Zustand mit einer normalen Lebensqualität. Wenn man sie allerdings über längere Zeit betrachtet, stellt man fest, dass bei diesen Patienten Hinweise auf leichte neurologische Einschränkungen vorliegen. Die Daten über zehn Jahre – Stichwort: Oklahoma-TTP-HUS-Register – besagen, dass zwar leichte Einschränkungen der Neurologie – das wird mit verschiedenen Tests gemessen – vorhanden sind, man sie in der täglichen Klinik aber nicht merkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bommer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

beschränken, nicht stichhaltig. Aber das ist nur ein Kommentar dazu. Die Frage lautet: Gibt es die Daten? Können Sie die nachliefern? Das wäre aus meiner Sicht ein relevanter Punkt.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Eyding: Wie ist das bei der die Safety-Auswertung? Sind die Patienten der Open-Label-Extension-Phase da genauso zensiert worden? Es haben alle Caplacizumab bekommen, egal in welchem Arm. Haben Sie diese Patienten insgesamt dem Caplacizumab-Behandlungsarm zugeordnet, oder haben Sie eine separate Auswertung gemacht mit den Zensierungen der Patienten, die eine Open-Label-Behandlung bekommen haben? Ist das in der Safety-Auswertung genauso wegzensiert worden, und dann gibt es nur die separate Auswertung, wo alle, die Caplacizumab bekommen haben, zusammengefasst worden sind? Oder sind irgendwelche Caplacizumab-Ereignisse in der Placebo-Gruppe enthalten?

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

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

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

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

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

Herr Wolf (Sanofi): Ja.

Herr Eyding: Okay.

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

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

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

Herr Dr. Niemann: Ich habe keine Frage mehr.

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

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

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

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

Herr Eyding: Was keiner war?

Herr Wolf (Sanofi): Genau.

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

Herr Wolf (Sanofi): Keinen Relaps.

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

Herr Wolf (Sanofi): Genau.

Herr Eyding: Und nur die?

Herr Wolf (Sanofi): Genau.

Herr Eyding: Okay.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Niemann: Sie erfassen die TTP-Episoden schon unter dem Endpunkt Exazerbation bzw. Rezidive, sodass Sie dann eine Doppelerfassung hätten. Bei der Hospitalisierungsdauer werden die in gewisser Weise ebenfalls miterfasst. Insofern ist es irreführend, die Ergebnisse für die SUEs so anzugeben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kienitz.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich komme auf den kombinierten Endpunkt zurück; Herr Eyding hat den auch schon erwähnt. Sie haben den kombinierten Endpunkt in der HERCULES-Studie erhoben und ihn auch in der Zusammenfassung Ihrer Ergebnisse im Modul berichtet, allerdings nicht in dem ausführlichen Teil, wenn ich das richtig gelesen habe. Meine Frage bezieht sich auf den Stellenwert dieser drei Komponenten und richtet sich an Herrn Wörmann. Mortalität und thromboembolische Ereignisse sind patientenrelevant – das ist klar. Wie ist das mit den Rezidiven? Bei den Frührezidiven kann ich es mir noch vorstellen. Aber Spätrezidive hängen nicht mehr unbedingt von Caplacizumab ab, weil das keinen Einfluss auf die Ursache hat, die auf die ADAMTS13-Protease wirkt. Gegen die Antikörper wird die Plasmapherese eingesetzt. Wenn die Immunsuppression – haben wir gerade gehört – nicht adäquat ist, wird die Erkrankung wiederkommen. Würden Sie diese drei Komponenten als gleichwertig ansehen? Das Zusammenzählen aller drei Komponenten ist interessant und bringt ein sehr gutes Ergebnis. Insofern weiß ich nicht, warum Sie sich da so bedeckt halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Feldkamp.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Boldt: Gut. – Die zweite Frage richtet sich an den pU und an die Experten und bezieht sich auf die Dauer der Medikation. Wie lange hält die Wirkung an? Wie ist der Wirkmechanismus? Sie hatten gesagt, der Wirkstoff bindet an die Thrombozyten. Ist das irreversibel? Wie lange wirkt das Medikament? Sind schon einmal zweifache Gaben gegeben worden?

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

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

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

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

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

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Nein.

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

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

Herr Eyding: Bei der Nachlieferung bitte nicht die andere Operationalisierung über die gesamte Studiendauer ohne die Rezidive vergessen, die ich erwähnt hatte, also Mortalität

und thromboembolische Ereignisse über die gesamte Studienphase. Das wäre mir noch wichtig und ist aus meiner Sicht der relevantere Endpunkt.

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Ich will einen Aspekt erwähnen, der mir bei der Behandlung von Patienten wichtig ist. Wir gehen jetzt davon aus, dass Plasmapherese in Deutschland flächendeckend vorhanden ist. Das ist in der Tat nicht so. Bei den TTP-Fällen kommt es relativ häufig vor, dass ich aus einem peripheren Haus angerufen werde, die keine Plasmapherese zur Verfügung haben. Wir haben anhand der Exazerbation und der TTP-unerwünschten Ereignisse gesehen, dass Caplacizumab doch einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Als Arzt ist es immer eine schwierige Situation. Der Patient befindet sich irgendwo in der Peripherie, muss zu mir transferiert werden, damit eine Plasmapherese gemacht wird. Was sage ich den Kollegen, was sie vor Ort mit einem so schwer kranken Patienten machen sollen? Sie können im Prinzip gar nichts machen. Da wäre das Cablivi eine wichtige Säule. Den Patienten kann man das Medikament dort verabreichen, um den TTP-Krankheitsverlauf schneller aufzuhalten. Das ist ein ganz praktischer klinischer Aspekt, der mir sehr wichtig ist und den ich hier noch anbringen wollte.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

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

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

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

Frau Dr. Garbe (Sanofi): Ich halte mich ganz kurz. Erst einmal vielen Dank für die Diskussion und die Hinweise, die wir heute noch erhalten haben. Ich denke, dass klar geworden ist, dass es sich bei der aTTP um ein Krankheitsbild handelt, das in der Klinik hochvariabel ist, und dass das zu den Schwierigkeiten in der Operationalisierung einiger Endpunkte führt, die wir hier diskutiert haben.

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

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

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

Schluss der Anhörung: 17.01 Uhr

2. Anhang zur Stellungnahme von Sanofi

Tabelle 1: Ergebnisse der HERCULES Studie für den kombinierten Endpunkt bestehend aus aTTP-bedingtem Tod, aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall) oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (Operationalisierung 1)

| Endpunkt | Statistik | Behandlung s-phase Caplacizumab (N=72) | Behandlung s-phase Placebo (N=73) | Gesamtstudie n-dauer ^b Caplacizumab (N=72) | Gesamtstudie n-dauer ^b Placebo (N=73) |
|--|-----------------------------|---|--|--|---|
| Kombinierter Endpunkt – Operationalisierung 1^a | N untersucht | 71 | 73 | 71 | 73 |
| | n (%) | 9 (12,7) | 36 (49,3) | 14 (19,7) | 36 (49,3) |
| | OR [95%-KI]; p-Wert | 0,149 [0,057; 0,364] < 0,0001 | | 0,252 [0,111; 0,561] 0,0003 | |
| | RR [95%- KI]; p- Wert | 0,257 [0,122; 0,475] < 0,0001 | | 0,400 [0,226; 0,665] 0,0002 | |
| | RD [95%- KI]; p- Wert | -0,366 [-0,502; -0,212] < 0,0001 | | -0,296 [-0,441; -0,135] 0,0002 | |

^a aTTP-bedingter Tod, aTTP Rezidiv^c, schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis

^b Gesamtstudiedauer = Behandlungsphase (doppel-blind Phase) + open-label Phase Caplacizumab (bei Rezidiven) + 28 Tage Follow-up

^c Rezidive umfassen sowohl Exazerbationen (neue aTTP-Episoden bis Tag 30 nach Ende der ersten Plasmaaustauschphase) als auch Rückfälle (neue aTTP-Episoden nach Tag 30 nach Ende der ersten Plasmaaustauschphase); für die Behandlungsphase sind gemäß vorstehender Definition ausschließlich Exazerbationen im kombinierten Endpunkt enthalten, für die Gesamtstudiedauer sind sowohl Exazerbationen als auch Rückfälle im kombinierten Endpunkt enthalten

Tabelle 2: Ergebnisse der HERCULES Studie für den kombinierten Endpunkt bestehend aus aTTP-bedingtem Tod oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (Operationalisierung 2)

| Endpunkt | Statistik | Behandlung s-phase Caplacizuma b (N=72) | Behandlung s-phase Placebo (N=73) | Gesamtstudie n-dauer ^b Caplacizumab (N=72) | Gesamtstudie n-dauer ^b Placebo (N=73) |
|--|-----------------------------|---|--|--|---|
| Kombinierter Endpunkt – Operationalisierung 2^a | N untersuc ht | 71 | 73 | 71 | 73 |
| | n (%) | 6 (8,5) | 8 (11,0) | 7 (9,9) | 9 (12,3) |
| | OR [95%-KI]; p-Wert | 0,75 [0,203; 2,628] 0,822 | | 0,778 [0,231; 2,515] 0,838 | |
| | RR [95%- KI]; p- Wert | 0,771 [0,253; 2,137] 0,698 | | 0,80 [0,290; 2,102] 0,698 | |
| | RD [95%- KI]; p- Wert | -0,025 [-0,131; 0,079] 0,698 | | -0,025 [-0,136; 0,084] 0,698 | |

^a aTTP-bedingter Tod, schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis

^b Gesamtstudiendauer = Behandlungsphase (doppel-blind Phase) + open-label Phase Caplacizumab (bei Rezidiven) + 28 Tage Follow-up

Tabelle 3: Ergebnisse der HERCULES Studie für den Endpunkt Gesamtmortalität (vgl. dazu Modul 4-A, Tabelle 4-19 des Caplacizumab Nutzendossiers)

| Endpunkt | Statistik | Behandlungsphase Caplacizumab b (N=72) | Behandlungsphase Placebo (N=73) | Gesamtstudien -dauer ^a Caplacizumab (N=72) | Gesamtstudien -dauer ^a Placebo (N=73) |
|-------------------------|--|---|---------------------------------------|--|---|
| Gesamtmortalität | N untersucht n (%) | 71 0 | 73 3 (4,1) | 71 1 (1,4) | 73 3 (4,1) |
| | OR ^b [95%-KI]; p-Wert | 0,133 [0,01; 1,30] 0,083 | | 0,33 [0,03; 3,24] 0,340 | |
| | RR [95%-KI]; p-Wert | n.a. | | 0,34 [0,04; 3,17] 0,342 | |
| | RD [95%-KI]; p-Wert | -0,04 [-0,12; 0,01] 0,096 | | -0,03 [-0,08; 0,03] 0,314 | |

^a Gesamtstudiendauer = Behandlungsphase (doppel-blind Phase) + open-label Phase Caplacizumab (bei Rezidiven) + 28 Tage Follow-up

^b Für die Behandlungsphase ist aufgrund des Nullwertes in der Caplacizumab-Gruppe nur das Peto-OR berechnet worden

Tabelle 4: Ergebnisse der HERCULES Studie für den Endpunkt schwerwiegende thromboembolische Ereignisse (Ergebnisse Behandlungsphase: vgl. dazu Modul 4-A, Tabelle 4-39 des Caplacizumab Nutzendossiers)

| Endpunkt | Statistik | Behandlungsphase Caplacizumab b (N=72) | Behandlungsphase Placebo (N=73) | Gesamtstudien -dauer ^a Caplacizumab (N=72) | Gesamtstudien -dauer ^a Placebo (N=73) |
|--|---------------------------|---|---------------------------------------|--|---|
| Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse | N untersucht n (%) | 71 6 (8,5) | 73 6 (8,2) | 71 6 (8,5) | 73 7 (9,6) |
| | OR [95%-KI]; p-Wert | 1,02 [0,31; 3,31] 0,980 | | 0,870 [0,229; 3,210] 1,0 | |
| | RR [95%-KI]; p-Wert | 1,01 [0,34; 3,00] 0,980 | | 0,881 [0,284; 2,767] 0,886 | |
| | RD [95%-KI]; p-Wert | 0,002 [-0,09; 0,09] 0,980 | | -0,011 [-0,114; 0,091] 0,886 | |

^a Gesamtstudiendauer = Behandlungsphase (doppel-blind Phase) + open-label Phase Caplacizumab (bei Rezidiven) + 28 Tage Follow-up

Tabelle 5: Ergebnisse der HERCULES Studie für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse

| Endpunkt | Statistik | Behandlung s-phase Caplacizumab (N=72) | Behandlung s-phase Placebo (N=73) | Gesamtstudie n-dauer ^a Caplacizumab (N=72) | Gesamtstudie n-dauer ^a Placebo (N=73) |
|-------------------------------------|------------------------------|---|--|--|---|
| Thromboembolische Ereignisse | N untersucht n (%) | 71 9 (12,7) | 73 36 (49,3) | 71 14 (19,7) | 73 37 (50,7) |
| | OR [95%-KI]; p-Wert | 0,149 [0,057; 0,364] <0,0001 | | 0,239 [0,105; 0,531] 0,0002 | |
| | RR [95%- KI]; p- Wert | 0,257 [0,122; 0,475] < 0,0001 | | 0,389 [0,217; 0,642] 0,0001 | |
| | RD [95%- KI]; p- Wert | -0,366 [-0,502; -0,212] < 0,0001 | | -0,310 [-0,454; -0,152] 0,0001 | |

^a Gesamtstudiedauer = Behandlungsphase (doppel-blind Phase) + open-label Phase Caplacizumab (bei Rezidiven) + 28 Tage Follow-up

**Sanofi-Aventis-D GmbH/Market Access – Nachreichung von Daten an den GBA,
19. Feb. 19**

HERCULES – Endpoints: TTP related death, Recurrence of TTP, thromboembolic event

Software: StatXact (Cytel Studio, Version 10.0)

Vierfeldertafel:

[col1 = Placebo, col2 = Caplacizumab; row1 = number of patients with event]

1a. Combined endpoint TTP related death or Recurrence of TTP or major thromboembolic event (DB-Period)

| Table1 | col1 | col2 | Total |
|-----------|------------|------------|------------|
| row1 | 36 | 9 | 45 |
| (column%) | (49.32 %) | (12.68 %) | (31.25 %) |
| row2 | 37 | 62 | 99 |
| (column%) | (50.68 %) | (87.32 %) | (68.75 %) |
| Total | 73 | 71 | 144 |
| (column%) | (100.00 %) | (100.00 %) | (100.00 %) |

Odds Ratio of Two Binomial Proportions

binomial (type = independent, test_type = oddsratio, compute = ci, method = exact, popl = column, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Binomial Proportions for [col1]: pi_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions for [col2]: pi_2 | 0.1268 |
| Odds Ratio: | 0.1492 |

Inference:

| Type | P-Value 2-Sided | 95.0000% CI Limits | |
|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | Lower | Upper |
| Asymptotic | 2.292e-006 | 0.06465 | 0.3443 |
| Exact | 3.038e-006 | 0.05735 | 0.3643 |
| Exact-Mid P | 2.384e-006 | 0.06245 | 0.3421 |

Confidence Interval on Ratio of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = ratio, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1268 |
| Ratio of Proportions: piHat_2/piHat_1 | 0.257 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07726 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Std. Error | -4.742 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for pi_2/pi_1 | |
|------------|------|------------|------------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .GE. | 1.056e-006 | 2.113e-006 | 0.1329 | 0.4792 |
| Exact | .GE. | 1.309e-006 | 2.619e-006 | 0.1215 | 0.4745 |

Confidence Interval on Difference of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = difference, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, popl = column, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1268 |
| Difference of Proportions: piHat_2 - piHat_1 | -0.3664 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07726 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Stderr | -4.742 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for (pi_2-pi_1) | |
|------------|------|------------|------------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .LE. | 1.056e-006 | 2.113e-006 | -0.4982 | -0.2218 |
| Exact | .LE. | 1.309e-006 | 2.619e-006 | -0.5021 | -0.2118 |

1b. Combined endpoint TTP related death or Recurrence of TTP or major thromboembolic event (Overall-Study-Period)

| Table1 | col1 | col2 | Total |
|--------------|------------|------------|------------|
| row1 | 36 | 14 | 50 |
| (column%) | (49.32 %) | (19.72 %) | (34.72 %) |
| row2 | 37 | 57 | 94 |
| (column%) | (50.68 %) | (80.28 %) | (65.28 %) |
| Total | 73 | 71 | 144 |
| (column%) | (100.00 %) | (100.00 %) | (100.00 %) |

Odds Ratio of Two Binomial Proportions

binomial (type = independent, test_type = oddsratio, compute = ci, method = exact, popl = column, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Binomial Proportions for [col1]: pi_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions for [col2]: pi_2 | 0.1972 |
| Odds Ratio: | 0.2524 |

Inference:

| Type | P-Value 2-Sided | 95.0000% CI Limits | |
|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | Lower | Upper |
| Asymptotic | 0.0002019 | 0.1201 | 0.5308 |
| Exact | 0.0003262 | 0.1109 | 0.5612 |
| Exact-Mid P | 0.0002636 | 0.1183 | 0.5316 |

Confidence Interval on Ratio of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = ratio, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1972 |
| Ratio of Proportions: piHat_2/piHat_1 | 0.3998 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07936 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Std. Error | -3.73 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for pi_2/pi_1 | |
|------------|------|------------|-----------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .GE. | 9.588e-005 | 0.0001918 | 0.2343 | 0.6621 |
| Exact | .GE. | 9.34e-005 | 0.0001868 | 0.2258 | 0.6647 |

Confidence Interval on Difference of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = difference, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, popl = column, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1972 |
| Difference of Proportions: piHat_2 - piHat_1 | -0.296 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07936 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Stderr | -3.73 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for (pi_2-pi_1) | |
|------------|------|------------|-----------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .LE. | 9.588e-005 | 0.0001918 | -0.4365 | -0.1428 |
| Exact | .LE. | 9.34e-005 | 0.0001868 | -0.4405 | -0.1345 |

2a. Combined endpoint TTP related death or major thromboembolic event (DB-Period)

| Table1 | col1 | col2 | Total |
|--------------|------------|------------|------------|
| row1 | 8 | 6 | 14 |
| (column%) | (10.96 %) | (8.45 %) | (9.72 %) |
| row2 | 65 | 65 | 130 |
| (column%) | (89.04 %) | (91.55 %) | (90.28 %) |
| Total | 73 | 71 | 144 |
| (column%) | (100.00 %) | (100.00 %) | (100.00 %) |

Odds Ratio of Two Binomial Proportions

binomial (type = independent, test_type = oddsratio, compute = ci, method = exact, popl = column, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Binomial Proportions for [col1]: pi_1 | 0.1096 |
| Binomial Proportions for [col2]: pi_2 | 0.08451 |
| Odds Ratio: | 0.75 |

Inference:

| Type | P-Value 2-Sided | 95.0000% CI Limits | |
|-------------|--------------------|--------------------|-------|
| | | Lower | Upper |
| Asymptotic | 0.6127 | 0.2464 | 2.282 |
| Exact | 0.8224 | 0.2028 | 2.628 |
| Exact-Mid P | 0.7247 | 0.2316 | 2.337 |

Confidence Interval on Ratio of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = ratio, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.1096 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.08451 |
| Ratio of Proportions: piHat_2/piHat_1 | 0.7711 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.04938 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Std. Error | -0.5079 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for pi_2/pi_1 | |
|------------|------|---------|-----------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .GE. | 0.3058 | 0.6115 | 0.2906 | 2.032 |
| Exact | .GE. | 0.3492 | 0.6984 | 0.2525 | 2.137 |

Confidence Interval on Difference of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = difference, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, popl = column, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|----------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.1096 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.08451 |
| Difference of Proportions: piHat_2 - piHat_1 | -0.02508 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.04938 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Stderr | -0.5079 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for (pi_2-pi_1) | |
|------------|------|---------|-----------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .LE. | 0.3058 | 0.6115 | -0.1297 | 0.07833 |
| Exact | .LE. | 0.3492 | 0.6984 | -0.1305 | 0.07879 |

2b. Combined endpoint TTP related death or major thromboembolic event ([Overall-Study-Period](#))

| Table1 | col1 | col2 | Total |
|--------------|------------|------------|------------|
| row1 | 9 | 7 | 16 |
| (column%) | (12.33 %) | (9.86 %) | (11.11 %) |
| row2 | 64 | 64 | 128 |
| (column%) | (87.67 %) | (90.14 %) | (88.89 %) |
| Total | 73 | 71 | 144 |
| (column%) | (100.00 %) | (100.00 %) | (100.00 %) |

Odds Ratio of Two Binomial Proportions

binomial (type = independent, test_type = oddsratio, compute = ci, method = exact, popl = column, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Binomial Proportions for [col1]: pi_1 | 0.1233 |
| Binomial Proportions for [col2]: pi_2 | 0.09859 |
| Odds Ratio: | 0.7778 |

Inference:

| Type | P-Value 2-Sided | 95.0000% CI Limits | |
|-------------|--------------------|--------------------|-------|
| | | Lower | Upper |
| Asymptotic | 0.6385 | 0.2731 | 2.215 |
| Exact | 0.838 | 0.2314 | 2.515 |
| Exact-Mid P | 0.7442 | 0.2602 | 2.262 |

Confidence Interval on Ratio of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = ratio, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.1233 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.09859 |
| Ratio of Proportions: piHat_2/piHat_1 | 0.7997 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.05238 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Std. Error | -0.4714 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for pi_2/pi_1 | |
|------------|------|---------|-----------|---------------------------------------|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .GE. | 0.3187 | 0.6373 | 0.3224 | 1.971 |
| Exact | .GE. | 0.3492 | 0.6984 | 0.2902 | 2.102 |

Confidence Interval on Difference of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = difference, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, popl = column, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.1233 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.09859 |
| Difference of Proportions: piHat_2 - piHat_1 | -0.0247 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.05238 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Stderr | -0.4714 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for (pi_2-pi_1) | |
|------------|------|---------|-----------|---|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .LE. | 0.3187 | 0.6373 | -0.134 | 0.08387 |
| Exact | .LE. | 0.3492 | 0.6984 | -0.1355 | 0.08366 |

4b. Major thromboembolic events during the [overall study period](#):

| Table1 | col1 | col2 | Total |
|--------------|------------|------------|------------|
| row1 | 7 | 6 | 13 |
| (column%) | (9.59 %) | (8.45 %) | (9.03 %) |
| row2 | 66 | 65 | 131 |
| (column%) | (90.41 %) | (91.55 %) | (90.97 %) |
| Total | 73 | 71 | 144 |
| (column%) | (100.00 %) | (100.00 %) | (100.00 %) |

Odds Ratio of Two Binomial Proportions

binomial (type = independent, test_type = oddsratio, compute = ci, method = exact, popl = column, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Binomial Proportions for [col1]: pi_1 | 0.09589 |
| Binomial Proportions for [col2]: pi_2 | 0.08451 |
| Odds Ratio: | 0.8703 |

Inference:

| Type | P-Value 2-Sided | 95.0000% CI Limits | |
|-------------|--------------------|--------------------|-------|
| | | Lower | Upper |
| Asymptotic | 0.8123 | 0.2775 | 2.729 |
| Exact | 1 | 0.2286 | 3.21 |
| Exact-Mid P | 0.8891 | 0.2618 | 2.829 |

Confidence Interval on Ratio of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = ratio, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.09589 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.08451 |
| Ratio of Proportions: piHat_2/piHat_1 | 0.8813 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.04777 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Std. Error | -0.2383 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for pi_2/pi_1 | |
|------------|------|---------|-----------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .GE. | 0.4058 | 0.8116 | 0.3228 | 2.397 |
| Exact | .GE. | 0.4427 | 0.8855 | 0.2838 | 2.767 |

Confidence Interval on Difference of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = difference, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, popl = column, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|----------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.09589 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.08451 |
| Difference of Proportions: piHat_2 - piHat_1 | -0.01138 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.04777 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Stderr | -0.2383 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for (pi_2-pi_1) | |
|------------|------|---------|-----------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .LE. | 0.4058 | 0.8116 | -0.113 | 0.09019 |
| Exact | .LE. | 0.4427 | 0.8855 | -0.1138 | 0.09086 |

5a. Thromboembolic events during the DB-Period:

| Table1 | col1 | col2 | Total |
|--------------|------------|------------|------------|
| row1 | 36 | 9 | 45 |
| (column%) | (49.32 %) | (12.68 %) | (31.25 %) |
| row2 | 37 | 62 | 99 |
| (column%) | (50.68 %) | (87.32 %) | (68.75 %) |
| Total | 73 | 71 | 144 |
| (column%) | (100.00 %) | (100.00 %) | (100.00 %) |

Odds Ratio of Two Binomial Proportions

binomial (type = independent, test_type = oddsratio, compute = ci, method = exact, popl = column, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Binomial Proportions for [col1]: pi_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions for [col2]: pi_2 | 0.1268 |
| Odds Ratio: | 0.1492 |

Inference:

| Type | P-Value 2-Sided | 95.0000% CI Limits | |
|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | Lower | Upper |
| Asymptotic | 2.292e-006 | 0.06465 | 0.3443 |
| Exact | 3.038e-006 | 0.05735 | 0.3643 |
| Exact-Mid P | 2.384e-006 | 0.06245 | 0.3421 |

Confidence Interval on Ratio of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = ratio, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1268 |
| Ratio of Proportions: piHat_2/piHat_1 | 0.257 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07726 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Std. Error | -4.742 |

Inference:

| Type | P-Value | | | 95.0000% Conf. Interval for pi_2/pi_1 | |
|------------|---------|------------|------------|--|-------------|
| | Tail | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .GE. | 1.056e-006 | 2.113e-006 | 0.1329 | 0.4792 |
| Exact | .GE. | 1.309e-006 | 2.619e-006 | 0.1215 | 0.4745 |

Confidence Interval on Difference of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = difference, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, popl = column, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

(EX)

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.4932 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1268 |
| Difference of Proportions: piHat_2 - piHat_1 | -0.3664 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07726 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Stderr | -4.742 |

Inference:

| Type | P-Value | | | 95.0000% Conf. Interval for (pi_2-pi_1) | |
|------------|---------|------------|------------|--|-------------|
| | Tail | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .LE. | 1.056e-006 | 2.113e-006 | -0.4982 | -0.2218 |
| Exact | .LE. | 1.309e-006 | 2.619e-006 | -0.5021 | -0.2118 |

5b. Thromboembolic events during the [overall study period](#):

| Table1 | col1 | col2 | Total |
|--------------|------------|------------|------------|
| row1 | 37 | 14 | 51 |
| (column%) | (50.68 %) | (19.72 %) | (35.42 %) |
| row2 | 36 | 57 | 93 |
| (column%) | (49.32 %) | (80.28 %) | (64.58 %) |
| Total | 73 | 71 | 144 |
| (column%) | (100.00 %) | (100.00 %) | (100.00 %) |

Odds Ratio of Two Binomial Proportions

binomial (type = independent, test_type = oddsratio, compute = ci, method = exact, popl = column, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Binomial Proportions for [col1]: pi_1 | 0.5068 |
| Binomial Proportions for [col2]: pi_2 | 0.1972 |
| Odds Ratio: | 0.239 |

Inference:

| Type | P-Value 2-Sided | 95.0000% CI Limits | |
|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| | | Lower | Upper |
| Asymptotic | 0.0001084 | 0.1137 | 0.5025 |
| Exact | 0.0001743 | 0.105 | 0.5313 |
| Exact-Mid P | 0.0001403 | 0.112 | 0.5033 |

Confidence Interval on Ratio of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = ratio, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.5068 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1972 |
| Ratio of Proportions: piHat_2/piHat_1 | 0.389 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07972 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Std. Error | -3.885 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for pi_2/pi_1 | |
|------------|------|------------|------------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .GE. | 5.126e-005 | 0.0001025 | 0.2286 | 0.6421 |
| Exact | .GE. | 4.902e-005 | 9.804e-005 | 0.2166 | 0.6419 |

Confidence Interval on Difference of Two Binomial Proportions Based on the Standardized Statistic and Inverting Two 1-Sided Tests

binomial (type = independent, test_type = difference, test_statistic = std1, compute = ci, method = exact, popl = column, gamma = 1e-006, time_limit = none);

Data File: TableData

Number of Rows: 2

Number of Columns: 2

Summary of the Test Statistic:

| | |
|---|---------|
| Binomial Proportions [col1]: piHat_1 | 0.5068 |
| Binomial Proportions [col2]: piHat_2 | 0.1972 |
| Difference of Proportions: piHat_2 - piHat_1 | -0.3097 |
| Std. Error: (pooled estimate of stdev of piHat_2-piHat_1) | 0.07972 |
| Standardized Difference: (piHat_2-piHat_1)/Stderr | -3.885 |

Inference:

| Type | Tail | P-Value | | 95.0000% Conf. Interval for (pi_2-pi_1) | |
|------------|------|------------|------------|--|-------------|
| | | 1-Sided | 2*1-Sided | Lower Limit | Upper Limit |
| Asymptotic | .LE. | 5.126e-005 | 0.0001025 | -0.4497 | -0.1561 |
| Exact | .LE. | 4.902e-005 | 9.804e-005 | -0.454 | -0.1518 |

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum | 19. Februar 2019 |
| Stellungnahme zu | Caplacizumab / Cablivi® |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Caplacizumab (Cablivi®) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387) am 12. Februar 2019 ergab sich die Aufforderung an den pU, zusätzliche Analysen der HERCULES Studie und noch weitere Informationen bzw. Erläuterungen nachzureichen, die vom G-BA wie folgt spezifiziert wurden (Mails des G-BA vom 12.02.2019, 13.02.2019 und vom 14.02.2019, sowie Telefonat vom 15.02.2019; Zusatzanalysen jeweils bezogen auf die HERCULES Studie).</p> <p><u>Zusatzanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung des kombinierten, sekundären Endpunktes in der Operationalisierung: aTTP-bedingter Tod, aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall), schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis - Auswertung des kombinierten, sekundären Endpunktes in der Operationalisierung: aTTP-bedingter Tod, schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis (Anmerkung des pU: dieser Endpunkt war im Protokoll und im SAP nicht präspezifiziert) - Auswertung der Gesamtmortalität über die gesamte Studiendauer - Auswertung der schwerwiegenden bzw. aller | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>thromboembolischen Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum</p> <p>Zusätzlich zu den vorstehend aufgeführten Zusatzanalysen wurde auch um die Klärung bzw. Erläuterungen zu folgenden Fragestellungen gebeten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gibt es jenseits der aTTP bedingten Mortalität weitere Todesfälle und wie und nach welchen Kriterien wurde die jeweilige Zuordnung objektiv gesichert? - Wie und nach welchen Kriterien wurde die Festlegung, ob es sich um eine Exazerbation bzw. einen Rückfall handelt objektiv gesichert? Gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen Exazerbationen und Rückfällen? - Wie und nach welchen Kriterien wurde die Angabe der schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse objektiv gesichert? - Wie und nach welchen Kriterien wurden die Ereignisse zu den Einzelbestandteilen des kombinierten Endpunktes hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz eingestuft und bewertet? - Wie hoch waren die Hospitalisierung- bzw. im Falle von Rezidiven die Re-Hospitalisierungsraten? - Wie wurde in den Auswertungen mit den cross-over Patienten, | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| | <p>die in eine open-Label Behandlung mit Caplacizumab wechselten verfahren?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die angefragten Zusatzanalysen sind in den Tabellen 1-5 des angehängten Word-Dokumentes im Detail dargestellt (Effektschätzer (OR/RR/RD), Konfidenzintervalle, p-Werte) [1]. Die Ergebnisse bezüglich des RR sind im Folgenden wiedergegeben. Die den Berechnungen zugrunde liegenden statistischen Methoden sind ebenfalls als Anhang beigefügt [2].</p> <p>Bezüglich der übrigen offenen Fragen sei auf die untenstehenden Ausführungen verwiesen.</p> | |
| <p>Auswertung des kombinierten, sekundären Endpunktes in der Operationalisierung: aTTP-bedingter Tod, aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall), schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis</p> | | |
| | <p>Anmerkung:</p> <p>Bezüglich des kombinierten Endpunktes in der Operationalisierung „aTTP-bezogener Tod, aTTP-Rezidiv oder schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis“ ergibt sich in der Behandlungsphase auf Basis des relativen Risikos (RR) ein signifikanter Vorteil zugunsten von Caplacizumab: RR=0,257, 95%-KI: 0,122 bis 0,475, p-Wert<0,0001. Aufgrund der in dem Endpunkt enthaltenen Mortalitätskomponente entspricht dies einem Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich.</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|--|
| | <p>Entsprechend ergibt sich bezogen auf die Gesamtstudiendauer ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Caplacizumab und ein Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich: RR=0,400, 95%-KI: 0,226 bis 0,665, p-Wert=0,0002</p> <p>Weitere Details s. Tabelle 1 in Referenz [1]</p> | <p>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.</p> |
| <p>Auswertung des kombinierten, sekundären Endpunktes in der Operationalisierung: aTTP-bedingter Tod, schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis</p> | | |
| | <p>Anmerkung: Bezüglich des kombinierten Endpunktes in der Operationalisierung „aTTP-bezogener Tod oder schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis“ zeigt sich in der Behandlungsphase auf Basis des relativen Risikos (RR) mit 6 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 8 Patienten in der Placebo-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: RR=0,771, 95%-</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|--|
| | <p>KI: 0,253 bis 2,137, p-Wert=0,698.</p> <p>Entsprechend ergibt sich für die Gesamtstudiendauer auf Basis des relativen Risikos (RR) mit 7 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 9 Patienten in der Placebo-Gruppe ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: RR=0,80, 95%-KI: 0,290 bis 2,102, p-Wert=0,698.</p> <p>Weitere Details s. Tabelle 2 in Referenz [1]</p> | <p>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.</p> |
| <p>Auswertung der Gesamtmortalität über die gesamte Studiendauer</p> | | |
| | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Auswertung bezüglich der Gesamtmortalität über die gesamte Studiendauer ist auch im Modul 4 A, Tabelle 4-19 des Nutzendossiers von Caplacizumab wiedergegeben.</p> <p>Über die gesamte Studiendauer ergibt sich mit 3 Todesfällen in der Placebo-Gruppe und 1 Todesfall in der Caplacizumab-Gruppe ein</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| | <p>numerischer Vorteil zugunsten von Caplacizumab, der allerdings statistisch nicht signifikant ist: RR=0,34, 95%-KI: 0,04 bis 3,17, p-Wert=0,342.</p> <p>Weitere Details s. Tabelle 3 in Referenz [1]</p> | <p>und sind in der vorliegenden Studie numerisch identisch. Die Behandlung mit Caplacizumab führte in der Zulassungsstudie HERCULES nicht zu einem statistisch signifikant verlängerten Überleben.</p> <p>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.</p> |
| Auswertung der schwerwiegenden bzw. aller thromboembolischen Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum | | |
| | <p>Bezüglich der schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum zeigt sich auf Basis des relativen Risikos (RR) mit 6 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 7 Patienten in der Placebo-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: RR=0,881, 95%-KI: 0,284 bis 2,767, p-Wert=0,886.</p> <p>Weitere Details s. Tabelle 4 in Referenz [1]</p> <p>Bezüglich aller thromboembolischen Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum zeigt sich auf Basis des relativen Risikos (RR) mit 14 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 37 Patienten in der Placebo-Gruppe ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Caplacizumab: RR=0,389, 95%-KI: 0,217 bis 0,642, p-</p> | <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| | <p>Wert=0,0001.</p> <p>Aufgrund der in dem Endpunkt enthaltenen schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse (daher Zuordnung zur Zielgrößenkategorie „schwerwiegend“ nach IQWiG-Methodenpapier Version 5.0) entspricht dies einem Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich.</p> <p>Weitere Details s. Tabelle 5 in Referenz [1]</p> | <p>Vergleichstherapie.</p> |
| <p>Fragestellung: Gibt es jenseits der aTTP bedingten Mortalität weitere Todesfälle und wie und nach welchen Kriterien wurde die jeweilige Zuordnung objektiv gesichert?</p> | | |
| | <p>Alle berichteten Todesfälle (Gesamtmortalität) waren zugleich aTTP-bezogen, d.h. es ereigneten sich keine Todesfälle, die über die unter dem Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität berichteten hinausgingen. Dies zeigt sich auch in der numerischen Gleichheit von Gesamtmortalität und aTTP-bezogener Mortalität (s. Caplacizumab Nutzendossier, Modul 4A, Tabellen 4-19 und 4-23). Die endgültige Festlegung, ob ein berichteter Todesfall als aTTP-bezogen zu werten war oder nicht, wurde von einem verblindeten,</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| | <p>unabhängigen Komitee getroffen. Dazu mussten diesem Komitee zusätzliche klinische Informationen übermittelt werden, wie Beginn und Dauer der Symptome, Ergebnisse körperlicher Untersuchungen, MRTs oder CTs, EKGs, Laborwerte, Lungen-Ventilations-/Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschalluntersuchungen, post-mortem Berichte. Nur Ereignisse, die nach Begutachtung durch dieses Komitee bestätigt wurden, gingen in die Analysen mit ein.</p> <p>Bitte vergleichen Sie dazu folgende mit dem Caplacizumab-Dossier in Modul 5 eingereichten Studiendokumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 3.4.3.6. (S. 78) des Studienprotokolls (M4A_HERCULES_CSPv3.0) - Abschnitt 6.2.1 (S. 34) des SAP (M4A_HERCULES_SAPv1.1) - Adjudication charter (M4A_HERCULES_alx0681-c301-appendix-16-1-14-adjudication-charter-and-dsmb) | |
| <p>Fragestellung:</p> <p>Wie und nach welchen Kriterien wurde die Festlegung, ob es sich um eine Exazerbation bzw. einen Rückfall handelt objektiv gesichert? Gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen Exazerbationen und Rückfällen?</p> | | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Wie von den medizinischen Fachexperten im Rahmen der Anhörung am 12.02.2019 ausführlich dargelegt, ist die Symptomatik der aTTP (als Beispiel wurden neurologische Defizite angeführt, die von Visusstörungen und Kopfschmerzen bis zum Koma reichen können) sehr variabel und der Zustand der Patienten kann sich sehr schnell verschlechtern. Aus diesem Grund ist es weder möglich eine Operationalisierung der Endpunkte Exazerbation bzw. Rückfall anhand klinischer, unmittelbar patientenrelevanter Parameter vorzunehmen noch einen Grenzwert der Thrombozytenzahl zu definieren, ab welchem die Plasmapherese bei einem Rezidiv wieder eingeleitet werden soll. Derartige Vorgaben im Rahmen der Studie hätten die erforderliche Entscheidungsfreiheit der Behandler eingeschränkt, mit durchaus schwerwiegenden Konsequenzen für die Patienten. Auch eine Exazerbation bzw. ein Rückfall stellen, genauso wie eine initiale aTTP-Episode, erneut eine lebensbedrohliche Situation für den Patienten dar, in der sofort therapiert werden muss. Aus diesem Grunde, führten die Experten weiter aus, werde handlungsleitend auf schnell und sicher bestimmbar Laborparameter wie z.B. den Abfall der Thrombozytenzahl zurückgegriffen, die früh für das Wiederaufflammen der Erkrankung als indikativ anzusehen sind.</p> <p>In Übereinstimmung mit den vorstehenden Erläuterungen wurden die Definitionen von Exazerbationen bzw. Rückfällen im Studienprotokoll der HERCULES Studie wie folgt festgelegt:</p> | <p>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.</p> <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p><u>Exazerbation:</u> Wiederauftreten einer Thrombozytopenie nach einer initialen Normalisierung der Thrombozytenzahl (d.h. einer Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/l$ mit nachfolgender Beendigung des Plasmaaustausches innerhalb von 5 Tagen), die eine Wiederaufnahme des Plasmaaustausches erforderte; sofern diese Ereignis <u>innerhalb</u> von 30 Tagen nach Beendigung der ersten täglichen Plasmaaustauschphase auftrat, wurde dies als Exazerbation bezeichnet.</p> <p><u>Rückfall:</u> Definition wie vorstehend, allerdings bezogen auf das Zeitfenster <u>nach</u> den 30 Tagen nach Beendigung der ersten täglichen Plasmaaustauschphase.</p> <p>Aus den angeführten Definitionen ist ersichtlich, dass es hinsichtlich der Operationalisierung keinerlei Unterschiede zwischen Exazerbationen und Rückfällen gibt, sondern sich diese Bezeichnungen lediglich auf zwei verschiedene Zeiträume beziehen, in denen das Rezidiv auftritt.</p> <p>Zusätzlich sei darauf verwiesen, dass Patienten, die ein Rezidiv gemäß vorstehender Definitionen erlitten hatten denselben zusätzlichen Untersuchungen unterzogen wurden, wie Patienten die initial in die Studie eingeschlossen wurden. Dies ist aus dem zugehörigen Time and events schedule des HERCULES Studienprotokolls ersichtlich.</p> <p>Es sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass aus Sicht des pU</p> | <p>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.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| | <p>die Vermeidung von Exazerbationen ein wesentlicher, patientenrelevanter Endpunkt ist, da diese, wie ausgeführt, den Patienten erneut in eine lebensbedrohliche Situation bringen und einen erneuten Plasmaaustausch und damit eine neuerliche Hospitalisierung, teilweise zusätzlich verbunden mit einem Aufenthalt auf der ITS, sowie in der Regel eine Intensivierung der Therapie mit sich bringen.</p> <p>Bitte vergleichen Sie dazu folgende mit dem Caplacizumab-Dossier in Modul 5 eingereichten Studiendokumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - S. 29 des Studienprotokolls (M4A_HERCULES_CSPv3.0): Time and events schedule: Daily PE period - Abschnitt 3.1.1. (S. 50) des Studienprotokolls (M4A_HERCULES_CSPv3.0): Endpunktdefinitionen | |
| <p>Fragestellung: Wie und nach welchen Kriterien wurde die Angabe der schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse objektiv gesichert?</p> | | |
| | <p>Die endgültige Festlegung, ob es sich beim Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses um ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis (z.B. zerebrovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose) handelte oder nicht, wurde von einem verblindeten, unabhängigen Komitee getroffen. Dazu mussten diesem Komitee zusätzliche</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| | <p>klinische Informationen übermittelt werden, wie Beginn und Dauer der Symptome, Ergebnisse körperlicher Untersuchungen, MRTs oder CTs, EKGs, Laborwerte, Lungen-Ventilations/Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschalluntersuchungen, post-mortem Berichte. Nur Ereignisse, die nach Begutachtung durch dieses Komitee bestätigt wurden, gingen in die Analysen mit ein.</p> <p>Bitte vergleichen Sie dazu folgende mit dem Caplacizumab-Dossier in Modul 5 eingereichten Studiendokumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 3.4.3.6. (S. 78) des Studienprotokolls (M4A_HERCULES_CSPv3.0) - Abschnitt 6.2.1 (S. 34) des SAP (M4A_HERCULES_SAPv1.1) - Adjudication charter (M4A_HERCULES_alx0681-c301-appendix-16-1-14-adjudication-charter-and-dsmb) | <p>eines unabhängigen Komitees bestätigt werden. Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>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.</p> |
| <p>Fragestellung:</p> <p>Wie und nach welchen Kriterien wurden die Ereignisse zu den Einzelbestandteilen des kombinierten Endpunktes hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz eingestuft und bewertet?</p> | | |
| | <p>Bezüglich der klinischen Bedeutung der Einzelbestandteile des kombinierten Endpunktes ist aus Sicht des pU folgendes anzumerken.</p> <p>Die klinische Bedeutung und damit Patientenrelevanz der Komponenten „Mortalität“ und „schwerwiegende</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| | <p>thromboembolische Ereignisse“ wurde bereits in der vorläufigen Nutzenbewertung des G-BA vom 02.01.2019 anerkannt und bedarf daher aus Sicht des pU keiner weiteren Erläuterung, zumal insbesondere die Mortalität eine eigene Nutzenbewertungskategorie darstellt. Details zur objektiven Absicherung und Einordnung der zugehörigen Ereignisse sind bereits den vorstehenden Punkten zu entnehmen.</p> <p>Desgleichen wurde in der genannten Nutzenbewertung die grundsätzliche Patientenrelevanz von Rezidiven der aTTP anerkannt, da diese mit einem Wiederaufflammen der Erkrankung und damit dem erneuten Auftreten einer potentiell lebensbedrohlichen Situation für den Patienten verbunden ist. Kritisiert wurde lediglich die Operationalisierung, die sich wesentlich auf den Laborparameter der Thrombozytenzahlbestimmung stützt. Hier wurde jedoch von den medizinischen Fachexperten im Rahmen der Anhörung deutlich gemacht, dass dieses Vorgehen aufgrund der klinischen Variabilität der Symptomaten der aTTP gerechtfertigt ist. Details dazu sind ebenfalls den Erläuterungen in den vorstehenden Punkten zu entnehmen.</p> | |
| <p>Fragestellung: Wie hoch waren die Hospitalisierung- bzw. im Falle von Rezidiven die Re-Hospitalisierungsraten?</p> | | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Aufgrund der potentiellen Letalität der aTTP, insbesondere auch in der Akutphase, und der erforderlichen Behandlung mittels Plasmapherese werden alle betroffenen Patienten in eine entsprechend ausgestattete Klinik eingewiesen. Daher beträgt die initiale Hospitalisierungsrate 100%. Diese Angabe wurde im Rahmen der Anhörung auch von Prof. Wörmann aus der klinischen Praxis bestätigt.</p> <p>Da sich, wie bereits weiter oben ausgeführt, Patienten, die ein Rezidiv erleiden, in derselben lebensbedrohlichen Situation befinden, wie Patienten mit einer initialen aTTP-Episode und dementsprechend auch dieselbe Behandlung benötigen, ist auch bei diesen Patienten von einer 100%-igen Hospitalisierungsrate (Re-Hospitalisierung) auszugehen.</p> <p>Die vorstehenden Aussagen werden auch durch die Angaben im klinischen Studienbericht gestützt: in der Initialphase wurden für 72 von 73 Patienten (99%) in der Placebo-Gruppe und 71 von 71 Patienten (100%) in der Caplacizumab-Gruppe Angaben zur Dauer der Hospitalisierung dokumentiert. Für Patienten, die ein Rezidiv erlitten waren es 28 von 28 (100%).</p> <p>Bitte vergleichen Sie dazu folgende mit dem Caplacizumab-Dossier in Modul 5 eingereichten Studiendokumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabelle 14.2.1.6.3 (S. 596 ff.) des klinische Studienberichtes (M4A_HERCULES_CSRv2.0) | <p>In der Studie wurde die Dauer (in Tagen) der Hospitalisierung aufgrund einer aTTP-Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung erhoben.</p> <p>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.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| | | |
|--|--|--|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| <p>Fragestellung: Wie wurde in den Auswertungen mit den cross-over Patienten, die in eine open-Label Behandlung mit Caplacizumab wechselten verfahren?</p> | | |
| | <p>Gemäß statistischem Analyseplan werden verschiedene Auswertungsperioden für die HERCULES Studie definiert. Für die nachgereichten Datentabellen sind die Perioden „<i>Double Blind (DB) Treatment</i>“ (dort als „<i>Behandlungsphase</i>“ bezeichnet) und die „<i>overall study period</i>“ (dort als „<i>Gesamtstudiendauer</i>“ bezeichnet) maßgeblich. Letztere umfasst sowohl die Doppel-Blindphase, als auch die open-label Caplacizumab Phase (für Patienten mit Rezidiven) und die 28-tägige follow-up Phase ohne Studienmedikation.</p> <p>Die zugehörigen Analysen wurden nach folgenden Prinzipien durchgeführt: vor einem Wechsel auf eine open-label Behandlung mit Caplacizumab wurde gemäß Randomisierung ausgewertet (as-randomized analysis), nach einem Wechsel entsprechend der tatsächlichen Behandlung (as-treated analysis). Letzteres ist insbesondere bei den Sicherheitsendpunkten von Relevanz, da somit ausgeschlossen ist, dass behandlungsbedingte (schwere) unerwünschte Ereignisse, die bei Placebo-Patienten auftraten, die wegen eines Rezidivs auf open-label Caplacizumab umgesetzt wurden, fälschlicherweise Placebo zugeordnet wurden. Dies ist bei den vorliegenden Auswertungen über die Gesamtstudiendauer zu</p> | Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>beachten.</p> <p>Bitte vergleichen Sie dazu die folgenden Abschnitte des mit dem Caplacizumab-Dossier in Modul 5 eingereichten SAP der HERCULES Studie (M4A_HERCULES_SAPv1.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 4.3.5 (S. 19): Randomized versus actual treatment - Abschnitt 4.4.1 (S. 20): Analysis Periods | |

Literaturverzeichnis

[1] Datentabellen der durchgeführten statistischen Zusatzanalysen zu Caplacizumab

[2] StatXact-Listings der durchgeführten statistischen Zusatzanalysen zu Caplacizumab