Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

Caplacizumab

Vom 7. Januar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3
1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 4
3. Bürokratiekosten 10
4. Verfahrensablauf 10
5. Beschluss 12
6. Anhang 17
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 17
B. Bewertungsverfahren 21
1. Bewertungsgrundlagen 21
2. Bewertungsentscheidung 21
2.1 Nutzenbewertung 21
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels 21
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 21
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 21
2.4 Therapiekosten 21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 29
5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 29
5.2 Stellungnahme PD Dr. Sandra Habbig, Professor Dr. Lutz T. Weber (Uniklinik Köln und Professor Dr. Dominik Müller (Charité Berlin) 53

5.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. 59
5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 66
5.5 Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG 74
D. Anlagen 83
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung....83

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) des Wirkstoffs Caplacizumab ist der 15. Juli 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 3. Juli 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Caplacizumab zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 15. Oktober 2020 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 G20-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Januar 2021):

Cablivi wird zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

2.2.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Caplacizumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer aTTP-Episode liegen keine klinischen Studien vor, in der Caplacizumab eingesetzt und untersucht wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt für die benannte Patientenpopulation der Jugendlichen zwei Einzelfallberichte an. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Für die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) nimmt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Jugendliche mit aTTP unter anderem Bezug auf die Studie HERCULES. Bei der Studie HERCULES handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, wenn dieses als Teil einer Kombinationstherapie (täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) bei erwachsenen aTTP-Patienten verabreicht wird, untersucht wurde. Auf der Grundlage der HERCULES-Studie erfolgte bereits die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Erwachsenen mit aTTP. Mit Beschluss vom 22. März 2019 wurde in diesem Verfahren für Caplacizumab in Kombination mit Plasmapherese und Immunsuppression gegenüber Plasmapherese und Immunsuppression ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. [2]

Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und des Wirkungsmechanismus von Caplacizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pharmakokinetischen (PK)/ pharmakodynamischen (PD) Modellierungs- bzw. Simulationsstudie ALX0681-MS-01 heran, die Grundlage der aktuellen Zulassungserweiterung ist. Diese besteht aus zwei Teilen: einer PK/PD-Modellierungsstudie mit zwei PK/PD-Modellen bei Erwachsenen und den darauf basierenden Simulationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren (ALX0681-MS-01-SIM). Basierend auf dem finalen PK/PD-Modell werden in ALX0681-MS-01-SIM die Wirkstoffkonzentration und das pharmakokinetische Ansprechen bei jugendlichen und pädiatrischen Patienten mit aTTP nach Behandlung mit Caplacizumab simuliert. Dabei wurden auch Simulationen mit einer zusätzlichen Differenzierung zwischen 2 Gewichtseinteilungen vorgenommen (< 40 kg und größer gleich 40 kg).

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)[3] ist zu entnehmen, dass die PK/PD-Populationsmodellierungsstudie bei Erwachsenen sowie die

[2] Caplacizumab für erwachsene Patienten mit aTTP – Beschluss vom 22.03.2019
[3] Variation Assessment Report; EMEA/H/C/004426/II/0021; Cablivi; 30. April 2020

darauf basierenden Simulationen für pädiatrische Patienten Teil eines mit der EMA vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplans zu Caplacizumab sind. Die EMA hat die PK/PD-Modellierungs- sowie Simulationsstudien als alleinige Referenz für die Zulassungserweiterung für Caplacizumab im benannten Anwendungsgebiet herangezogen. Allerdings wird angemerkt, dass keine klinischen Daten in der pädiatrischen Population vorgelegt worden sind, um die Ergebnisse der Simulation zu stützen.

Die EMA bewertet die Ergebnisse der Simulationsstudie zur Pharmakokinetik insgesamt als hinreichend robust, um die Posologie von Caplacizumab bei pädiatrischen Patienten, die über 40 kg wiegen, zu unterstützen und stimmt einer Zulassungserweiterung für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg zu. Zusätzliche klinische Daten werden für nicht erforderlich erachtet, um Jugendliche in das Anwendungsgebiet aufzunehmen. Die EMA geht auf der Grundlage des Wirkmechanismus von Caplacizumab, der vergleichbaren Pathogenese der aTTP in Kindern und Erwachsenen sowie den bisherigen Erkenntnissen zu Behandlungseffekten bei Kindern davon aus, dass eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Kindern wie bei Erwachsenen wahrscheinlich ist.

Diese Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer, der Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dem Evidenztransfer jedoch in diesem Fall aufgrund folgender Punkte nicht gefolgt:

Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose

Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verweist der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auf retrospektive Auswertungen und leitet aus diesen die Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes der Erkrankung aTTP zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab.

Die retrospektiven Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich aufgrund einer orientierenden Recherche und nicht systematisch ausgewählt. Die Auswertungen unterliegen zudem einem hohen Verzerrungspotential aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patienten, der nicht systematischen Auswahl der Patienten und daher fraglichen Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien. Auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Leitlinien konnten keine relevanten altersspezifischen Aussagen bezüglich der Erkrankung und Prognose von aTTP identifiziert werden. Zusammengenommen deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer benannten Referenzen zwar auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen und Erwachsenen mit aTTP hin, jedoch kann unter Berücksichtigung der dargestellten Limitationen nicht abschließend und ausreichend sicher beurteilt werden, ob die Erkrankung und die Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vergleichbar sind.

Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit

Bezüglich der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit aTTP zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung einen Evidenztransfer von Erwachsenen aus der HERCULES-Studie auf die jugendlichen Patienten heran.

Allerdings sind klinische Studien mit Jugendlichen mit aTTP nicht vorhanden, weshalb Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Studienpopulation der Jugendlichen fehlen, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche überhaupt möglich wäre. Somit ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Caplacizumab in der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg,

die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) leiden, angewendet in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression, als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaten Zusatznutzen ableiten.

2.2.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Cablivi mit dem Wirkstoff Caplacizumab. Caplacizumab hat eine Zulassung als Orphan Drug.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Caplacizumab zur Behandlung einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) bei folgender Patientenpopulation:

Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden.

Für jugendliche Patienten mit aTTP wurden keine Daten aus klinischen Studien zur Bewertung des Zusatznutzens eingereicht. Der pharmazeutische Unternehmer strebt dennoch einen Evidenztransfer der Ergebnisse der klinischen Studie HERCULES von erwachsenen Patienten mit aTTP auf jugendliche Patienten mit aTTP und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg an.

Dem vom pU angestrebten Evidenztransfer von der Erwachsenen-Studie HERCULES auf die zu bewertende Studienpopulation der Jugendlichen wird nicht gefolgt, weil Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Studienpopulation der Jugendlichen fehlen und damit ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich ist.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz mit einem Anhaltspunkt bewertet.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Caplacizumab in der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) leiden, angewendet in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression, als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

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

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 Berechnung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich bei der Herleitung der Patientenzahlen im Wesentlichen auf die Schritte aus dem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Caplacizumab im Anwendungsgebiet zu

den erwachsenen Patienten bezogen (Beschluss vom 22. März 2019; in den Tragenden Gründen zu diesem Beschluss). Somit gelten die für dieses Verfahren unter den Patientenzahlen beschriebenen Kritikpunkte weiterhin.

Hauptkritikpunkte an der Herleitung der Patientenzahlen sind daher nach wie vor die potentielle Nichtberücksichtigung von Fällen mit aTTP, die teilstationär oder ambulant behandelt werden können und die Angabe des Anteils der Fälle mit aTTP auf Basis retrospektiven epidemiologischer Datenerhebungen, die als unsicher eingeschätzt wird.

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: 8. Oktober 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Caplacizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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: 15. Dezember 2020).

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.

Es werden nur ganze Packungen bei der Kostenermittlung berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Caplacizumab	Kontinuierlich, 1 x vor der ersten Plasmapherese, täglich 1x während der Plasmapherese (insgesamt 5 Tage) und 30 Tage im Anschluss, ggf. Fortsetzung bis max. 65 Tage	35 - 65[4]	1	35 - 65

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	29.933,97 €	1,77 €	0,00 €	29.932,20 €
Caplacizumab	1 PLI	4.284,80 €	1,77 €	0,00 €	4.283,03 €
Abkürzungen: PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

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.

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 Unterschiede 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.

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 3. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Caplacizumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Oktober 2020 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 5. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 23. November 2020 statt.

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 22. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	17. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Dezember 2020 16. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Januar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: erworbene thrombotische-thrombozytopenische Purpura, 12 bis < 18 Jahre)

Vom 7. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 7. Januar 2021 im schriftlichen Verfahren 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 20. November 2020 (BAnz AT 22.01.2021 B5), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Caplacizumab gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019, zuletzt geändert am 7. Mai 2019, nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Caplacizumab

Beschluss vom: 7. Januar 2021
In Kraft getreten am: 7. Januar 2021
BAnz AT 04.02.2021 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Juni 2020):

Cablivi wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Januar 2021):

Cablivi wird zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, 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 und Aussagekraft der Nachweise

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

<u>Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden</u>

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Caplacizumab:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

ca. 2 bis 3 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: 8. Oktober 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Caplacizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Caplacizumab	149.661,00 € - 277.955,86 €[1,2]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2020)

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.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Januar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 4. Februar 2021
BAnz AT 04.02.2021 B4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: erworbene thrombotische-thrombozytopenische Purpura, 12 bis < 18 Jahre)

Vom 7. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 7. Januar 2021 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 20. November 2020 (BAnz AT 22.01.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Caplacizumab gemäß dem Beschluss vom 22. März 2019, zuletzt geändert am 7. Mai 2019, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Caplacizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Juni 2020):

Cablivi wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Januar 2021):

Cablivi wird zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, 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 und Aussagekraft der Nachweise

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

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 fünften Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Caplacizumab:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

ca. 2 bis 3 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: 8. Oktober 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Caplacizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Caplacizumab	149 661,00 € – 277.955,86 €[1, 2]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2020)

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.

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Januar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 7. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Caplacizumab zur Behandlung der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) 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 3. Juli 2020 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 15. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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“

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.4 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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, 12 bis <18 Jahre)

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:** 15.07.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-07-15-D-566)

Modul 1
(PDF 858.03 kB)

Modul 2
(PDF 704.90 kB)

Modul 3
(PDF 1.03 MB)

Modul 4
(PDF 3.21 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA
(PDF 466.48 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG
(PDF 192.16 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2020
- Mündliche Anhörung: 23.11.2020
  Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

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 Ärztegesellschaften 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 **05.11.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Caplacizumab - 2020-07-15-D-566*). 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 Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 23.11.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23.11.2020 um 10.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	03.11.2020
"PD Dr. Sandra Habbig, Professor Dr. Lutz T. Weber, Uniklinik Köln; Professor Dr. Dominik Müller, Charité, Universitätsmedizin Berlin"	30.10.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	05.11.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2020
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	05.11.2020

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						
Steffen Düttmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Carsten Kienitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dr. Astrid Szilagyi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Henny Zietze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
PD Dr. Sandra Habbig, Professor Dr. Lutz T. Weber, Uniklinik Köln und Professor Dr. Dominik Müller, Charité, Universitätsmedizin Berlin						
Prof. L. T. Weber	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Dr. Matthias Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Steffen Hahn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Dr. Broicher, Tilman	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Julia Knierim	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	3. November 2020
Stellungnahme zu	Caplacizumab / Cablivi® (Jugendliche ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)
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	
Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) (Matsumoto et al., 2017) kommt in zwei Formen vor: als erbliche TTP (Upshaw-Schulman Syndrom) und als erworbene Form der TTP (aTTP von englisch aquired TTP; Moschcowitz-Syndrom) (Scully et al., 2008, Scully et al., 2012). Die aTTP ist auch bei Jugendlichen eine lebensbedrohliche, autoimmun-vermittelte Blutgerinnungsstörung. Die aTTP ist eine sehr seltene („ultra orphan“) Krankheit (European Medicine Agency (EMA), 2009) mit einem berichteten jährlichen Auftreten von 1,5 bis 6 Fällen pro eine Million Einwohner in Europa (Veyradier, 2015, Scully et al., 2008, Hassan et al., 2015). Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Inzidenz der aTTP noch erheblich niedriger als bei Erwachsenen. In einem nationalen französischen Register wird hierfür eine jährliche Fallzahl der aTTP Neuerkrankungen von 0,20 Fällen je eine Millionen Kinder/Jugendlicher berichtet (Joly et al., 2016). Die jährliche Anzahl an aTTP Patienten in Deutschland wurde auf Basis einer Extrapolation, basierend auf einer publizierten retrospektiven epidemiologischen Erhebung (Miesbach et al., 2019) und der jüngsten vorliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistiken (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018) ermittelt. Die so ermittelte Patientenzahl, in Höhe von 2 bis 3 akuten aTTP Fällen jährlich, wurde vom IQWiG grundsätzlich anerkannt, aber auf Grund der dieser Extrapolation	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugrundeliegenden Grundgesamtheit mit einer Alterspanne von 10-17 Jahren (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020) anstatt von 12 bis 17 Jahren gemäß Caplacizumab-Zulassung (European Medicine Agency (EMA), 2020a) vom IQWiG als potentiell überschätzt bewertet. Die jährliche Fallzahl der akuten aTTP Episoden in Deutschland für Kinder und Jugendliche im Alter von 10-17 Jahren wird entsprechend auf durchschnittlich 2,60 Fälle geschätzt (zwischen 1,96 und 3,23 akute aTTP Episoden, gemäß der unteren und oberen Grenze des 95% Konfidenzintervalls), was somit 2 bis 3 akuten aTTP Fällen jährlich entspricht. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Alter von 10-17 Jahren in 2017 [n=6.049.152 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020)] ergibt sich daraus eine Inzidenz akuter aTTP Episoden von 0,43 (zwischen 0,32 und 0,53) je einer Million Kinder/Jugendlicher in dieser Altersgruppe. Diese Abschätzung enthält sowohl erstmals auftretende aTTP Episoden sowie auch rezidivierende aTTP Episoden, da in der zugrundeliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistik nur die Gesamtheit der akuten aTTP Episoden aber nicht die Zahl der betroffenen Patienten abgebildet ist. In der GKV-Versichertenpopulation ist mit 2,29 (1,72 bis 2,84) akuten aTTP Episoden pro Jahr zu rechnen. Bezogen auf die Ersterkrankungen ergibt sich eine Inzidenz akuter aTTP Episoden von 0,30 (zwischen 0,26 und 0,32) je einer Million Kinder/Jugendlicher pro Jahr; dies liegt im Bereich der im französischen aTTP Register ermittelten Fallzahl der Neuerkrankungen (0,20 / 1 Million Kinder/Jugendlicher) (Joly et al., 2016). Die extreme Seltenheit der aTTP bei Jugendlichen wird auch dadurch belegt, dass im nationalen	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
französischen Register über einen Zeitraum von 16 Jahren lediglich 45 pädiatrische Patienten mit aTTP identifiziert werden konnten (Joly et al., 2016). Unter Berücksichtigung aller Kinder und Jugendlichen [UN „World Population“ (United Nations - Department of Economic and Social Affairs, 2019a)] liegt die Inzidenz der aTTP Neuerkrankungen in der Altersgruppe 10-19 Jahre bei weltweit ca. 251 Fällen pro Jahr (1.253 Millionen x 0,2 Neuerkrankungen/Million). Unter der Annahme, dass eine derart seltene Erkrankung vor allem in stärker entwickelten Ländern [UN „more developed regions“ (United Nations - Department of Economic and Social Affairs, 2019b)] korrekt diagnostiziert werden kann, liegt die Inzidenz der voraussichtlich diagnostizierten aTTP Neuerkrankungen in der Altersgruppe 10-19 Jahre (United Nations - Department of Economic and Social Affairs, 2019c) bei weltweit lediglich ca. 28 Fällen pro Jahr (140 Millionen x 0,2 Neuerkrankungen/Million). Es handelt sich bei der aTTP bei Jugendlichen somit um eine extrem seltene Erkrankung, was aus Sicht des pU bei der Bewertung des G-BA nicht hinreichend berücksichtigt wurde. Nach dem, was auf Grundlage dieser sehr eingeschränkten Datenverfügbarkeit über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist die Krankheit bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht auch bei der pädiatrischen Bevölkerung.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90% (Joly et al., 2016) und trotz der bisher angewandten Therapien, Plasmaaustausch und Immunsuppression, liegt die akute Mortalität immer noch bei bis zu 20% (Kremer Hovinga et al., 2010, Benhamou et al., 2012, Deford et al., 2013, Veseley, 2015); wobei die meisten Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten (Goel et al., 2016, Benhamou et al., 2012). Die Therapie der aTTP beinhaltete bisher zwei Ansatzpunkte: die Zufuhr von funktioneller ADAMTS13 aus Spenderplasma und die Entfernung von Autoantikörpern per Plasmapherese (Ansatzpunkt 1) und die Unterdrückung der Autoantikörperproduktion mittels Immunsuppressiva (Ansatzpunkt 2). Caplacizumab wirkt durch die Blockade der Thrombozytenadhäsion unmittelbar und direkt auf das Schlüsselelement der aTTP, die morbiditätsverursachende Mikrothrombenbildung, was einen zusätzlichen, rasch wirkenden Ansatzpunkt der aTTP Therapie darstellt (Ansatzpunkt 3). Der unmittelbare Wirkungseintritt von Caplacizumab schützt die aTTP-Patienten vor einer weiteren Thrombosierung, während der zugrundeliegende Autoimmunprozess durch die synergistisch, aber deutlich langsamer wirkenden Immunsuppressiva behandelt wird (Scully et al., 2008, Rajan, 2016). In der Phase III Studie HERCULES (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-	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Definition (Benhamou et al., 2015) (Benhamou et al., 2015) bzw. 5 Patienten gemäß Scully-Definition (Scully et al., 2017) unter derzeitiger Standardbehandlung plus Placebo). Diese Vorteile einer Caplacizumab Behandlung, die eindrucksvoll in den o.g. randomisierten kontrollierten Studien bei Erwachsenen nachgewiesen wurden, konnten auch bei einer jugendlichen Patientin, die in der Charité Berlin behandelt wurde (Kaczmarek et al., 2019), aufgezeigt werden. Bereits vor der Verfügbarkeit von Caplacizumab litt diese Patientin an einer ersten akuten aTTP-Episode, die durch die damals vorhandenen Therapien (Plasmaaustausch und Immunsuppression) nur unzureichend kontrolliert werden konnte. Dies zeigte sich an einer über 30 Tage anhaltenden Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl<150×10^9/L) resultierend in einer 49-tägigen Behandlung mit Plasmaaustausch, einer zusätzlichen Gabe von Rituximab neben weiteren Immunsuppressiva und einem ebenso langen Krankenhausaufenthalt. Dieselbe Patientin erlitt drei Jahre später ein aTTP-Rezidiv, das dann zusätzlich zum Plasmaaustausch und zur Immunsuppression mit Caplacizumab behandelt werden konnte. Dies führte zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Behandlungsbeginn mit Caplacizumab, so dass der Plasmaaustausch bereits an Tag 14 beendet werden konnte. Die Patientin konnte bereits zu diesem Zeitpunkt, unter ambulanter Gabe von Caplacizumab und Immunsuppression, aus dem Krankenhaus entlassen werden.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie weiter oben bereits ausgeführt, wird die jährliche Fallzahl in Deutschland auf 2 bis 3 akute aTTP Fälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10-17 Jahren geschätzt. Die extreme Seltenheit der aTTP bei Jugendlichen wird auch durch ein nationales französisches Register gestützt, in dem über einen Zeitraum von 16 Jahren lediglich 45 pädiatrische Patienten mit aTTP dokumentiert werden konnten (Joly et al., 2016). Es handelt sich bei der aTTP somit um eine extrem seltene Erkrankung mit äußerst geringen Fallzahlen, aufgrund derer eine Studie höherer Evidenzstufe nicht durchführbar ist. Die beiden im Dossier aufgeführten Einzelfallberichte (Bhoopalan et al., 2019, Kaczmarek et al., 2019), ergänzt durch einen weiteren zwischenzeitlich publizierten Fallbericht (Nagel et al., 2020), bilden daher die derzeit bestmögliche Evidenz bei der Behandlung pädiatrischer Patienten durch Caplacizumab ab und sollten deswegen für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Auch nach Einschätzung der EMA ist eine randomisierte, klinische Studie nicht realisierbar, welches auch der G-BA in seiner vorläufigen Nutzenbewertung anmerkt: „ALX0681-MS-01, d. h. inklusive der PK/PD-Modellierungs- sowie der Simulationsstudien, wird als singuläre Referenz zur Zulassungserweiterung seitens der EMA akzeptiert, da klinische Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach Auffassung der EMA nicht realisierbar erscheinen.“ (G-BA-Nutzenbewertung, S. 9). Diese Einschätzung bestätigte sich auch in den klinischen Studien (TITAN und HERCULES), die für die Rekrutierung von Kindern und Jugendlichen geöffnet wurden, letztlich aber in einem insgesamt 2,5	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (pharmazeutischer Unternehmer)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jährigen Rekrutierungszeitraum (TITAN: 1,5 Jahre; HERCULES: 1 Jahr) keine Kinder oder Jugendlichen einschließen konnten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten – Nutzenbewertung des G-BA

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer (pU) nimmt zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung: **1) Vergleichbarkeit der aTTP Erkrankung und aTTP Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen** **2) Keine Vorlage klinischer Studien bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP** **3) Nichtberücksichtigung der Einzelfallberichte bei der Nutzenbewertung** **4) Ablehnung des Evidenztransfers durch den G-BA**	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Vergleichbarkeit der aTTP Erkrankung und aTTP Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen		
S. 15	**Anmerkung:** Der G-BA äußert sich zur Vergleichbarkeit der aTTP Erkrankung und aTTP Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen wie folgt: „Zusammengefasst liegen zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose zwischen erwachsenen und jugendlichen (ab 12 Jahre) Patientinnen und Patienten mit aTTP keine komparativen statistischen Analysen vor. Die diskutierten Auswertungen wurden durch den pU aufgrund einer orientierenden Recherche, d. h. nicht systematisch, ausgewählt. Außerdem unterliegen diese aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patientinnen und Patienten, der nicht-systematischen Auswahl der Patientinnen und Patienten und daher fraglicher Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien sowie bezüglich der jeweiligen studienspezifischen Aussagekraft einem hohen Verzerrungspotential. Unter Berücksichtigung dieser Limitationen deuten die Referenzen jedoch auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen mit aTTP und Erwachsenen mit aTTP hin. Gesicherte variierende altersspezifische prognostische Faktoren konnten nicht identifiziert werden, während die vorliegenden Auswertungen unter den angeführten Limitationen auf eine geringere	Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose: Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verweist der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auf retrospektive Auswertungen und leitet aus diesen die Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes der Erkrankung aTTP zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab. Die retrospektiven Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich aufgrund einer orientierenden Recherche und nicht systematisch ausgewählt. Die Auswertungen unterliegen zudem einem hohen Verzerrungspotential aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patienten, der nicht systematischen Auswahl der Patienten und daher fraglichen Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien. Auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Leitlinien konnten keine relevanten altersspezifischen Aussagen bezüglich der Erkrankung und Prognose von aTTP identifiziert werden. Zusammengenommen deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer benannten Referenzen zwar auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen und Erwachsenen mit aTTP hin, jedoch kann unter Berücksichtigung der dargestellten Limitationen nicht abschließend und ausreichend sicher beurteilt

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mortalität von pädiatrischen bzw. jugendlichen Patientinnen und Patienten gegenüber erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP hindeuten." Der pU kann die Ausführungen des G-BA und die darauf basierenden Schlussfolgerungen des G-BA im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der aTTP Erkrankung und aTTP Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen nicht nachvollziehen. Der pU sieht auf Basis der vorliegenden Daten sowie der Einschätzung anderer unabhängiger Organisationen (EMA) weiterhin keine belastbaren Hinweise dafür, dass eine Vergleichbarkeit der aTTP Erkrankung und aTTP Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen nicht gegeben wäre; dies gilt auch für die vom G-BA angezweifelte Vergleichbarkeit der Schwere der Erkrankung im Hinblick auf die aTTP Mortalität. Der G-BA stellt in seinen Ausführungen fest, dass „die EMA annimmt, dass die Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen ähnlich verläuft und dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Kindern mit einem vollentwickelten Koagulationssystem vergleichbar mit diesen bei Erwachsenen sei", wie von der EMA im Cablivi Assessment Report beschrieben (European Medicine Agency (EMA), 2020b).	werden, ob die Erkrankung und die Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vergleichbar sind.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch die Autoren der französischen Registerstudie (Joly et al., 2016), die sich auf die weltweit größte verfügbare pädiatrische aTTP Populationen beziehen, kommen zu analogen Schlüssen: „Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass bei Kindern und Jugendlichen, die erworbene thrombotisch thrombozytopenische Purpura als wichtige lebensbedrohliche Krankheit im Bereich der pädiatrischen immunhämatologischen seltenen Krankheiten angesehen werden sollte. Die hier beschriebenen umfassenden klinischen und biologischen Merkmale ähneln denen, die bei Erwachsenen beschrieben wurden, und unterstützen daher ein ähnliches therapeutisches Management auf der Grundlage von Plasmatherapie und Immunmodulation“ (Joly et al., 2016). Somit sehen die Autoren, denen auch international anerkannte Fachärzte angehören, eine Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose zwischen erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP generell als gegeben an. Auch bewerten sie die aTTP bei Kindern und Jugendlichen, wie bei Erwachsenen, als lebensbedrohliche Erkrankung. Des Weiteren sei in diesem Zusammenhang noch einmal an die Seltenheit der Erkrankung bei Minderjährigen erinnert. Wie zuvor ausgeführt, liegt die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen bei 0,20	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fällen pro 1 Million Kindern / Jugendlichen. Auch das IQWiG hat in seiner Bewertung der Patientenzahlen vom 08.10.2020 anerkannt, dass in Deutschland jährlich lediglich mit 2 bis 3 aTTP-Fällen bei Jugendlichen zu rechnen ist. Vor diesem Hintergrund ist insbesondere die Datensammlung des nationalen französischen aTTP Registers (Joly et al., 2016), das über einen Zeitraum von 16 Jahren nur 45 Patienten (im Alter zwischen 0 und 17 Jahren) dokumentieren konnte, als eine herausragende Quelle sehr seltener Daten zu sehen. Der G-BA führt zwar einerseits richtigerweise an, dass die Anzahl der pädiatrischen Patienten in den angeführten Quellen sehr begrenzt ist, und dass auf der Basis dieser Daten keine statistisch belastbaren Aussagen getroffen werden können, bemängelt jedoch andererseits genau das Fehlen derselben. Insofern trägt der G-BA aus Sicht des pU in seiner Bewertung seiner eigenen Einschätzung zur Begrenztheit der verfügbaren Evidenz nicht ausreichend Rechnung. Aus Sicht des pU, gestützt auf die Einschätzungen der EMA und klinischer Experten, wäre die richtige Deutung der vorgelegten, verfügbaren Daten, in dieser extrem seltenen Indikation, dass es auf dieser Basis keine Hinweise auf einen Unterschied der aTTP	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankung und der aTTP Prognose zwischen Jugendlichen und Erwachsenen gibt. **Vorgeschlagene Änderung**: Die Schlussfolgerung zur Vergleichbarkeit der aTTP Erkrankung und der aTTP Prognose zwischen Jugendlichen und Erwachsenen sollte vom G-BA entsprechend angepasst werden. Vorgeschlagener Wortlaut: „Unter Berücksichtigung des extrem seltenen Auftretens der aTTP bei Jugendlichen, können auf Basis der vorliegenden Daten aus Registern und Einzelfallberichten keine Hinweise auf einen Unterschied der aTTP Erkrankung und der aTTP Prognose zwischen Jugendlichen und Erwachsenen festgesellt werden“.	
2) Keine Vorlage klinischer Studien bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP		
S. 16	**Anmerkung:** Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) merkt Folgendes an: „Seitens des pU wurden keine Unterlagen zu klinischen Studien bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP eingereicht, (…).“	Aus der Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise: Für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer aTTP-Episode liegen keine klinischen Studien vor, in der Caplacizumab eingesetzt und untersucht wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt für die benannte

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Aussage des G-BA, dass keine Unterlagen zu klinischen Studien bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP eingereicht wurden, ist aus Sicht des pU zwar formal zutreffend. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bei jugendlichen Patienten (s.o.) ist es aus Sicht des pU jedoch nicht möglich, klinische Studien im herkömmlichen Sinne durchzuführen. Dies entspricht auch der Einschätzung der EMA. Daher ist es nach Meinung des pU geboten, auf Grundlage der Verfahrensordnung des G-BA (Stand: 13. Oktober 2020) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020), auch geringerwertigere Evidenz als formale klinische Studien bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Dazu gehören z. B. Einzelfallberichte, welche im 4. Kapitel, § 7 („Nutzenbewertungen des G-BA“), Absatz 4 explizit als Unterlagen der Evidenzstufe V aufgeführt werden. Solche hat der pU in Form der Einzelfallberichte von Bhoopalan et al. (2019) (Bhoopalan et al., 2019) und Kaczmarek et al. (2019) (Kaczmarek et al., 2019) im Rahmen des Nutzendossiers vorgelegt. Darüber hinaus hat der pU zur Bewertung der verfügbaren Evidenz eine systematische Literatursuche gemäß 4. Kapitel, § 7, Absatz 2 durchgeführt, mit dem Ergebnis der zwei dargelegten Einzelfallstudien, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die	Patientenpopulation der Jugendlichen zwei Einzelfallberichte an. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestverfügbare Evidenz bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP darstellten. Im Rahmen der Erstellung dieser Stellungnahme konnte durch eine orientierende Literatursuche noch ein weiterer Einzelfallbericht identifiziert werden (Nagel et al., 2020), der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht publiziert war. Darin wird beschrieben, dass sich bei einem 16-jährigen Mädchen mit einer akuten aTTP Episode die Thrombozytenzahlen innerhalb von 2 Tagen nach Behandlungsbeginn mit Caplacizumab (Cablivi®) normalisierten, nachdem die Patientin unter der bisherigen Behandlung (Plasmaaustausch, Methylprednisolon und Rituximab) einen Rückfall erlitten hatte (Nagel et al., 2020). Diese nunmehr drei Einzelfallberichte bilden aufgrund der äußerst geringen Fallzahlen die derzeit bestmögliche Evidenz bei der Behandlung pädiatrischer Patienten durch Caplacizumab ab. **Vorgeschlagene Änderung:** Der pU hat in Form der Einzelfallberichte von Bhoopalan et al. (2019) und Kaczmarek et al. (2019) die bestverfügbare Evidenz zum Einsatz von Caplacizumab (Cablivi®) bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP vorgelegt. Auch ein nach der Dossiereinreichung	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	publizierter Einzelfallbericht bestätigte die Wirksamkeit von Caplacizumab (Cablivi®) bei Jugendlichen mit aTTP (Nagel et al., 2020). Diese Evidenz sollte gemäß 4. Kapitel, § 7 („Nutzenbewertungen des G-BA“), Absatz 4 der G-BA Verfahrensordnung in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
3) Nichtberücksichtigung der Einzelfallberichte bei der Nutzenbewertung		
S. 16	**Anmerkung:** Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) merkt Folgendes an: „Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich erscheint.“ (S. 16) Der pauschale Ausschluss der Einzelfallberichte ist für den pU nicht nachvollziehbar. Eine Berücksichtigung dieser Studien hätte auf Grundlage der Verfahrensordnung des G-BA (Stand: 13. Oktober 2020) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020) erfolgen müssen. So führt das 4. Kapitel, § 7 („Nutzenbewertungen des G-BA“), Absatz 4 Einzelfallberichte explizit als Unterlagen der Evidenzstufe V auf.	Aus der Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise: Für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer aTTP-Episode liegen keine klinischen Studien vor, in der Caplacizumab eingesetzt und untersucht wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt für die benannte Patientenpopulation der Jugendlichen zwei Einzelfallberichte an. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pU hat zur Bewertung der verfügbaren Evidenz eine systematische Literatursuche gemäß 4. Kapitel, § 7, Absatz 2 durchgeführt, mit dem Ergebnis zweier Einzelfallberichte, die, ergänzt durch den nach der Dossiereinreichung publizierten Einzelfallbericht von Nagel et al. (2020), die bestverfügbare Evidenz hinsichtlich des Einsatzes von Caplacizumab (Cablivi®) bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP darstellen. Somit gibt es für Caplacizumab in der pädiatrischen Indikation keine höhere Evidenzstufe als Einzelfallberichte, weshalb diese vom G-BA berücksichtigt werden sollten. Dies betrifft insbesondere den im deutschen Versorgungskontext an der Charité Berlin dokumentierten Einzelfallbericht. **Vorgeschlagene Änderung:** Die in einer systematischen Literaturrecherche identifizierten Einzelfallstudien, ergänzt durch den nach der Dossiereinreichung publizierten Einzelfallbericht, stellen die bestverfügbare Evidenz bezüglich der Behandlung jugendlicher Patientinnen und Patienten mit Caplacizumab (Cablivi®) mit aTTP, einer überaus seltenen Erkrankung mit extrem geringen Fallzahlen, dar und sollten daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4) Ablehnung des Evidenztransfers durch den G-BA		
S. 9	**Anmerkung:** Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) merkt Folgendes an: „Dem Evidenztransfer wird nicht gefolgt, da insbesondere keine bzw. keine aussagekräftigen Daten vorliegen, die auf die Vergleichbarkeit von studienspezifischen Merkmalen sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und einem Gewicht ab 40 kg) schließen lassen.“ (S. 9) Die Bewertung des G-BA widerspricht dem Vorgehen der EMA, die die durchgeführte PK/PD Modellierungs- und Simulationsstudie ALX0681-MS-01 für eine Übertragung der Evidenz der existierenden randomisierten Studien an Erwachsenen heranzieht und auf dieser Basis von einer vergleichbaren Wirksamkeit bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ausgeht. So hat die EMA die Einschätzung des pU, dass bei Kindern eine ähnliche Erkrankung wie bei Erwachsenen vorliegt, auf der Grundlage dessen, was in der Literatur über aTTP in der pädiatrischen Population beschrieben wird, als valide angesehen, da sie seltener, aber mit ähnlichen klinischen Merkmalen wie in der erwachsenen Population auftritt. Ferner äußert die EMA,	Aus der Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise: Diese Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer, der Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dem Evidenztransfer jedoch in diesem Fall aufgrund folgender Punkte nicht gefolgt: <u>Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose</u> Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verweist der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auf retrospektive Auswertungen und leitet aus diesen die Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes der Erkrankung aTTP zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab. Die retrospektiven Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich aufgrund einer orientierenden Recherche und nicht systematisch ausgewählt. Die Auswertungen unterliegen zudem einem hohen Verzerrungspotential aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patienten, der nicht systematischen Auswahl der Patienten und daher

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass basierend auf dem Wirkungsmechanismus von Caplacizumab und der vergleichbaren Pathogenese einer aTTP bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen, zu erwarten sei, dass die Wirksamkeit von Caplacizumab ähnlich wie bei Erwachsenen ist. (European Medicine Agency (EMA), 2020b). Der Gesetzgeber hat mit dem Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) im Jahr 2017 (Bundesamt für Justiz, 2017) explizit gefordert, dass ein Zusatznutzen für Patientengruppen, „für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde“, anerkannt werden kann. **Vorgeschlagene Änderung:** Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung die Bewertung der EMA zur Übertragung der Evidenz nicht berücksichtigt, obwohl der Gesetzgeber dies mit dem Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) gefordert hat (§ 5 Abs. 5a AM-NutzenV). Dies widerspricht der Intention des Gesetzgebers, die Besonderheiten von Kinderarzneimitteln in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Der pU hält somit im Hinblick auf die Umsetzung des AM-VSG die Anerkennung des Evidenztransfers im	fraglichen Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien. Auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Leitlinien konnten keine relevanten altersspezifischen Aussagen bezüglich der Erkrankung und Prognose von aTTP identifiziert werden. Zusammengenommen deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer benannten Referenzen zwar auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen und Erwachsenen mit aTTP hin, jedoch kann unter Berücksichtigung der dargestellten Limitationen nicht abschließend und ausreichend sicher beurteilt werden, ob die Erkrankung und die Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vergleichbar sind. <u>Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit</u> Bezüglich der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit aTTP zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung einen Evidenztransfer von Erwachsenen aus der HERCULES-Studie auf die jugendlichen Patienten heran. Allerdings sind klinische Studien mit Jugendlichen mit aTTP nicht vorhanden, weshalb Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Studienpopulation der Jugendlichen fehlen, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche überhaupt möglich wäre. Somit ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fall der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Jugendlichen für geboten.	Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Caplacizumab in der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) leiden, angewendet in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression, als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

1. BENHAMOU, Y., ASSIE, C., BOELLE, P. Y., BUFFET, M., GRILLBERGER, R., MALOT, S., WYNCKEL, A., PRESNE, C., CHOUKROUN, G., POULLIN, P., PROVOT, F., GRUSON, D., HAMIDOU, M., BORDESSOULE, D., POURRAT, J., MIRA, J. P., LE, G., V, POUTEIL-NOBLE, C., DAUBIN, C., VANHILLE, P., RONDEAU, E., PALCOUX, J. B., MOUSSON, C., VIGNEAU, C., BONMARCHAND, G., GUIDET, B., GALICIER, L., AZOULAY, E., ROTTENSTEINER, H., VEYRADIER, A. & COPPO, P. 2012. 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,* 97**,** 1181-1186.
2. BENHAMOU, Y., BOELLE, P. Y., BAUDIN, B., EDERHY, S., GRAS, J., GALICIER, L., AZOULAY, E., PROVOT, F., MAURY, E., PENE, F., MIRA, J. P., WYNCKEL, A., PRESNE, C., POULLIN, P., HALIMI, J. M., DELMAS, Y., KANOUNI, T., SEGUIN, A., MOUSSON, C., SERVAIS, A., BORDESSOULE, D., PEREZ, P., HAMIDOU, M., COHEN, A., VEYRADIER, A. & COPPO, P. 2015. 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,* 13**,** 293-302.
3. BHOOPALAN, S. V., HANKINS, J., GEORGE, J., RYDER, A., ONDER, A. M. & PURI, L. 2019. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood and Cancer,* 66.
4. BUNDESAMT FÜR JUSTIZ. 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html [Accessed 23.10.2020].
5. DEFORD, C. C., REESE, J. A., SCHWARTZ, L. H., PERDUE, J. J., KREMER HOVINGA, J. A., LAMMLE, B., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2013. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood,* 122**,** 2023-2029.
6. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2009. EMA orphan drug decision for caplacizumab.
7. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020a. Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].
8. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020b. Assessment report Cablivi Procedure No. EMEA/H/C/004426/II/0021. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 23.06.2020].
9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. Juli 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 12.10.2020 B2 in Kraft getreten am 13. Oktober 2020* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO_2020-07-16_iK-2020-10-13.pdf [Accessed 23.10.2020].
10. GOEL, R., KING, K. E., TAKEMOTO, C. M., NESS, P. M. & TOBIAN, A. A. 2016. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with

thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion,* 56**,** 1451-8.

11. HASSAN, S., WESTWOOD, J. P., ELLIS, D., LAING, C., MC, G. S., BENJAMIN, S. & SCULLY, M. 2015. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br. J. Haematol,* 171**,** 830-835.
12. JOLY, B. S., STEPANIAN, A., LEBLANC, T., HAJAGE, D., CHAMBOST, H., HARAMBAT, J., FOUYSSAC, F., GUIGONIS, V., LEVERGER, G., ULINSKI, T., KWON, T., LOIRAT, C., COPPO, P., VEYRADIER, A. & FRENCH REFERENCE CENTER FOR THROMBOTIC, M. 2016. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol,* 3**,** e537-e546.
13. KACZMAREK, V., HOLLE, J., ASTUDILLO, R., KEMPF, C., BUFLER, P. & MULLER, D. 2019. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Nephrology,* 34**,** 1625-1628.
14. KREMER HOVINGA, J. A., VESELY, S. K., TERRELL, D. R., LAMMLE, B. & GEORGE, J. N. 2010. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood,* 25;115(8):1500-11.
15. MATSUMOTO, M., FUJIMURA, Y., WADA, H., KOKAME, K., MIYAKAWA, Y., UEDA, Y., HIGASA, S., MORIKI, T., YAGI, H., MIYATA, T., MURATA, M., FOR TTP GROUP OF BLOOD COAGULATION ABNORMALITIES RESEARCH TEAM, R. O. R., INTRACTABLE DISEASE SUPPORTED BY HEALTH, L. & WELFARE SCIENCES RESEARCH, G. 2017. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol,* 106**,** 3-15.
16. MIESBACH, W., MENNE, J., BOMMER, M., SCHONERMARCK, U., FELDKAMP, T., NITSCHKE, M., WESTHOFF, T. H., SEIBERT, F. S., WOITAS, R., SOUSA, R., WOLF, M., WALZER, S. & SCHWANDER, B. 2019. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. *Orphanet J Rare Dis,* 14**,** 260.
17. NAGEL, M. B., RYDER, A., LOBBINS, M. & BHATT, N. 2020. Refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura treated with caplacizumab in a pediatric patient with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Blood Cancer***,** e28534.
18. RAJAN, S. K. 2016. *BMJ Best Practice "Thrombotic thrombocyopenic purpura", last updated: May 27, 2016* [Online]. BMJ Publishing Group Limited. Available: http://bestpractice.bmj.com [Accessed 01.06.2016].
19. SCULLY, M., CATALAND, S., COPPO, P., DE LA RUBIA, J., FRIEDMAN, K. D., KREMER, H. J., LAMMLE, B., MATSUMOTO, M., PAVENSKI, K., SADLER, E., SARODE, R. & WU, H. 2017. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost,* 15**,** 312-322.
20. SCULLY, M., HUNT, B. J., BENJAMIN, S., LIESNER, R., ROSE, P., PEYVANDI, F., CHEUNG, B. & MACHIN, S. J. 2012. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol,* 158**,** 323-335.
21. SCULLY, M., YARRANTON, H., LIESNER, R., CAVENAGH, J., HUNT, B., BENJAMIN, S., BEVAN, D., MACKIE, I. & MACHIN, S. 2008. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol,* 142**,** 819-826.

22. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2018. *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2017. (Auszug aus Excel-Tabelle mit relevanten Daten)* [Online]. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Available: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm [Accessed 08.05.2018].
23. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2020. *Bevölkerung in Deutschland zum Jahresende 2017 - Kinder und Jugendliche von 10-17 Jahren* [Online]. Available: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411 [Accessed 23.04.2020].
24. UNITED NATIONS - DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. 2019a. *World Population: Age Composition - Quinquennial Population by Five-Year Age Groups - Both Sexes. De facto population as of 1 July of the year indicated classified by five-year age groups (0-4, 5-9, 10-14, ..., 95-99, 100+). Data are presented in thousands.* [Online]. Available: https://population.un.org/wpp/Download/Files/1_Indicators%20(Standard)/EXCEL_FILES/1_Population/WPP2019_POP_F07_1_POPULATION_BY_AGE_BOTH_SEXES.xlsx [Accessed 23.10.2020].
25. UNITED NATIONS - DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. 2019b. *Classification and definition of UN regions* [Online]. Available: https://esa.un.org/MigFlows/Definition%20of%20regions.pdf [Accessed 23.10.2020].
26. UNITED NATIONS - DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. 2019c. *Population of More Developed Regions: Age Composition - Quinquennial Population by Five-Year Age Groups - Both Sexes. De facto population as of 1 July of the year indicated classified by five-year age groups (0-4, 5-9, 10-14, ..., 95-99, 100+). Data are presented in thousands.* [Online]. Available: https://population.un.org/wpp/Download/Files/1_Indicators%20(Standard)/EXCEL_FILES/1_Population/WPP2019_POP_F07_1_POPULATION_BY_AGE_BOTH_SEXES.xlsx [Accessed 23.10.2020].
27. VESELEY, S. K. 2015. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost,* 13**,** S216-S222.
28. VEYRADIER, A. 2015. PTT: épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. Compte rendu de la 8è réunion du CNR-MAT, 10/16/2015 2015 Paris.

5.2 Stellungnahme PD Dr. Sandra Habbig, Professor Dr. Lutz T. Weber (Uniklinik Köln und Professor Dr. Dominik Müller (Charité Berlin)

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Caplacizumab
Stellungnahme von	PD Dr. Sandra Habbig, Professor Dr. Lutz T. Weber, Pädiatrische Nephrologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln; Professor Dr. Dominik Müller, Pädiatrische Nephrologie, Klinik für Pädiatrie mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Nephrologie und Stoffwechselmedizin, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Habbig, Weber, Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) führt durch massiv reduzierte bzw. fehlende Aktivität der von Willebrand-Faktor cleaving Protease ADAMTS13 zu ultralangen von-Willebrand-Faktor Multimeren und dadurch zu einer thrombotischen Mikroangiopathie. Diese ist durch plättchenreiche Thrombosen der kleinen Gefäße charakterisiert. Die Folge sind neben Thrombzytopenie und mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (MAHA) Funktionsstörungen verschiedener Organsysteme, u.a. auch der Nieren. Die angeborene Form der TTP ist noch viel seltener als die erworbene TTP. Bei Kindern kommt die erworbene (Antikörper vermittelte) TTP bei etwa 1 Kind < 18 Jahre pro Jahr pro 1 bis 10 Millionen Kindern vor und damit etwa 30 Mal weniger häufig als bei Erwachsenen. In jedem Fall ist eine TTP unabhängig vom Alter des Patienten ein medizinischer Notfall und der Verlauf ist ohne adäquate Behandlung oft fatal. Betroffene Organsysteme umfassen das zentrale Nervensystem, das Gastrointestinum, die Nieren und das Herz. Bei Verdacht auf eine erworbene TTP ist der sofortige Beginn einer Plasmaaustauschtherapie (PeX) indiziert, die die auslösenden Antikörper entfernt und ADAMTS13 Protease substituiert.	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Wir möchten an dieser Stelle betonen, dass die erworbene TTP eine ultraseltene Erkrankung im Kindes- und Jugendalter ist und daher die besondere Aufmerksamkeit spezialisierter Betreuungsmöglichkeiten bedarf. Darüber hinaus ist die erworbene TTP ein medizinischer Notfall und zeigt Symptome sowie Beeinträchtigungen von Oragnfunktionen, die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Habbig, Weber, Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unbehandelt eine hohe Mortalität aufweisen. Die klinische Präsentation, der Verlauf sowie der therapeutische Zugang unterscheidet sich dabei zwischen Kindern- und Jugendlichen sowie Erwachsenen nicht (1-5)!	
Caplacizumab ist ein Nanobody, der gegen die A1 Domäne des von-Willebrand-Faktors gerichtet ist und dessen Interaktion mit den Thrombozyten hemmt. Im Rahmen einer erworbenen TTP hemmt Caplacizumab die Bildung von Mikrothromben. Seit Juni 2020 besteht eine Zulassungserweiterung für Cablivi® (Caplacizumab) für Jugendliche ab 12 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit erworbener TTP. Cablivi ® wird zusätzlich zur PeX verabreicht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cablivi® wurde jedoch bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Erste klinische Erfahrungen ergeben sich aus Fallberichten (6,7), die auf einen übergeordneten Nutzen der Substanz in dieser Altersgruppe hinweisen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Habbig, Weber, Müller

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Aus pädiatrischer Sicht sind Zulassungsstudien, die Effektivität und Sicherheit in der Population der Kinder und Jugendlichen untersuchen und den Besonderheiten von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in dieser besonderen Population gerecht werden, grundsätzlich immer zu fordern. Das ultraseltene Vorkommen der erworbenen TTP im Kindes-und Jugendalter lassen derartige Studien jedoch unrealistisch erscheinen. Selbst um die Zahlen der Phase II (N=75) (8) und insbesondere der Phase III (N=145) (9) Studien bei erwachsenen Patienten mit erworbener TTP zu erreichen, würde selbst bei einer europaweiten Studie mit ca. 143 Milllonen Kindern und Jugendlichen (Quelle: Statistika) unter der o.g. Inzidenz ein Rekrutierungszeitraum von 1 – 10 Jahren ohne jeglichen Dropout erforderlich sein, was undurchführbar erscheint. Es erscheint daher richtig, dass Cablivi® als Orphan Drug ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen zugesprochen wurde. Aufgrund der grundsätzlichen Vergleichbarkeit der Pathophysiologie, des klinischen Verlaufs sowie des therapeutischen Zugangs der erworbenen TTP im Kindes- und Erwachsenenalter sehen wir auch in der pädiatrischen Population einen zusätzlichen Nutzen der zusätzlichen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Habbig, Weber, Müller

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung mit Cablivi® durch bessere Effektivität (raschere Erholung) im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie. Vorgeschlagene Änderung: Um weitere Erfahrungen in dieser sensiblen Patientenpopulation zu erfassen, schlagen wir ein begleitendes klinisches Register zur kontinuierlichen Dokumentation von Effektivität und Toxizität von Cablivi® bei Kindern und Jugendlichen mit erworbener TTP vor.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1) Reese JA et al., Pediatr Blood Cancer. 2013;60:1676–168
2) Joly BS et al., Lancet Haematol. 2016; (11):e537-e546
3) McDonald V et al., Blood Coagul Fibrinolysis 2010;(3):245-250
4) Yagi H et al., Presse Med. 2012; 41: e137–e155
5) Loirat C et al., Curr Opin Pediatr. 2013; (2):216-224
6) Bhoopalan et al., Pediatr Blood Cancer. 2019;66(7):e2773
7) Kazmarek et al., Pediatr Nephrol. 2019;(9)1625–1628
8) Peyvandi et al., N Engl J Med. 2016;374:511-522
9) Scully et al., N Engl J Med. 2019;380:335-346

5.3 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	04. November 2020
Stellungnahme zu	Caplacizumab / Cablivi® (Jugendliche ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)
Stellungnahme von	*Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ablehnung des Evidenztransfer durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) merkt an, dass dem Evidenztransfer nicht gefolgt werden kann, da insbesondere keine bzw. keine aussagekräftigen Daten vorlägen, die auf die Vergleichbarkeit von studienspezifischen Merkmalen sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre und einem Gewicht ab 40kg) schließen lassen. Diese Bewertung des G-BA widerspricht der Vorgehensweise der EMA, die die durchgeführte PK/PD Modellierungs- und Simulationsstudie ALX0681-MS-01 für eine Übertragung der Evidenz der existierenden randomisierten Studien an Erwachsenen heranzieht und auf dieser Basis von einer vergleichbaren Wirksamkeit bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ausgeht. Somit folgt die EMA der Einschätzung des pU, dass bei Kindern eine ähnliche Erkrankung wie bei Erwachsenen vorliegt, da Literatur darauf hindeutet, dass die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) zwar seltener in der pädiatrischen Population auftritt, aber mit ähnlichen klinischen Merkmalen wie bei erwachsenen Betroffenen auftritt. Zudem vertritt die EMA die Auffassung, dass auf Basis des Wirkmechanismus von Caplacizumab und der vergleichbaren Pathogenese einer aTTP bei Kindern und Erwachsenen zu erwarten ist, dass die Wirksamkeit von Caplacizumab	Aus der Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise: Für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer aTTP-Episode liegen keine klinischen Studien vor, in der Caplacizumab eingesetzt und untersucht wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt für die benannte Patientenpopulation der Jugendlichen zwei Einzelfallberichte an. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist. Für die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) nimmt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Jugendliche mit aTTP unter anderem Bezug auf die Studie HERCULES. Bei der Studie HERCULES handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, wenn dieses als Teil einer Kombinationstherapie (täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) bei erwachsenen aTTP-Patienten verabreicht wird, untersucht wurde. Auf der Grundlage der HERCULES-Studie erfolgte bereits die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Erwachsenen mit aTTP. Mit Beschluss vom 22. März 2019 wurde in diesem Verfahren für Caplacizumab in Kombination mit Plasmapherese und Immunsuppression gegenüber Plasmapherese und

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei Kindern und Jugendlichen mit der Wirksamkeit von Caplacizumab bei Erwachsenen vergleichbar ist (European Medicine Agency (EMA), 2020). In diesem Kontext ist darauf hinzuweisen, dass der Gesetzgeber mit dem Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) im Jahr 2017 (Bundesamt für Justiz, 2017) explizit gefordert hat, dass ein Zusatznutzen für Patientengruppen, „für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde“, anerkannt werden kann.	Immunsuppression ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. [1] Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und des Wirkungsmechanismus von Caplacizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pharmakokinetischen (PK)/ pharmakodynamischen (PD) Modellierungs- bzw. Simulationsstudie ALX0681-MS-01 heran, die Grundlage der aktuellen Zulassungserweiterung ist. Diese besteht aus zwei Teilen: einer PK/PD-Modellierungsstudie mit zwei PK/PD-Modellen bei Erwachsenen und den darauf basierenden Simulationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren (ALX0681-MS-01-SIM). Basierend auf dem finalen PK/PD-Modell werden in ALX0681-MS-01-SIM die Wirkstoffkonzentration und das pharmakokinetische Ansprechen bei jugendlichen und pädiatrischen Patienten mit aTTP nach Behandlung mit Caplacizumab simuliert. Dabei wurden auch Simulationen mit einer zusätzlichen Differenzierung zwischen 2 Gewichtseinteilungen vorgenommen (< 40 kg und größer gleich 40 kg). Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)[2] ist zu entnehmen, dass die PK/PD-Populationsmodellierungsstudie bei Erwachsenen sowie die darauf basierenden Simulationen für pädiatrische Patienten Teil eines mit der EMA vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplans zu Caplacizumab sind. Die EMA hat die PK/PD-Modellierungs- sowie Simulationsstudien als alleinige Referenz für die Zulassungserweiterung für Caplacizumab im benannten Anwendungsgebiet herangezogen. Allerdings wird

[1] Caplacizumab für erwachsene Patienten mit aTTP – Beschluss vom 22.03.2019
[2] Variation Assessment Report; EMEA/H/C/004426/II/0021; Cablivi; 30. April 2020

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angemerkt, dass keine klinischen Daten in der pädiatrischen Population vorgelegt worden sind, um die Ergebnisse der Simulation zu stützen. Die EMA bewertet die Ergebnisse der Simulationsstudie zur Pharmakokinetik insgesamt als hinreichend robust, um die Posologie von Caplacizumab bei pädiatrischen Patienten, die über 40 kg wiegen, zu unterstützen und stimmt einer Zulassungserweiterung für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg zu. Zusätzliche klinische Daten werden für nicht erforderlich erachtet, um Jugendliche in das Anwendungsgebiet aufzunehmen. Die EMA geht auf der Grundlage des Wirkmechanismus von Caplacizumab, der vergleichbaren Pathogenese der aTTP in Kindern und Erwachsenen sowie den bisherigen Erkenntnissen zu Behandlungseffekten bei Kindern davon aus, dass eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Kindern wie bei Erwachsenen wahrscheinlich ist. Diese Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer, der Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dem Evidenztransfer jedoch in diesem Fall aufgrund folgender Punkte nicht gefolgt: <u>Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose</u> Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verweist der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auf retrospektive Auswertungen und leitet aus diesen die Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes der Erkrankung aTTP zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab.

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die retrospektiven Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich aufgrund einer orientierenden Recherche und nicht systematisch ausgewählt. Die Auswertungen unterliegen zudem einem hohen Verzerrungspotential aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patienten, der nicht systematischen Auswahl der Patienten und daher fraglichen Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien. Auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Leitlinien konnten keine relevanten altersspezifischen Aussagen bezüglich der Erkrankung und Prognose von aTTP identifiziert werden. Zusammengenommen deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer benannten Referenzen zwar auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen und Erwachsenen mit aTTP hin, jedoch kann unter Berücksichtigung der dargestellten Limitationen nicht abschließend und ausreichend sicher beurteilt werden, ob die Erkrankung und die Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vergleichbar sind. <u>Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit</u> Bezüglich der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit aTTP zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung einen Evidenztransfer von Erwachsenen aus der HERCULES-Studie auf die jugendlichen Patienten heran. Allerdings sind klinische Studien mit Jugendlichen mit aTTP nicht vorhanden, weshalb Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Studienpopulation der Jugendlichen fehlen, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche überhaupt möglich wäre. Somit ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Caplacizumab in der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) leiden, angewendet in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression, als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Literaturverzeichnis

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020. Assessment report Cablivi Procedure No. EMEA/H/C/004426/II/0021. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 03.11.2020].

BUNDESAMT FÜR JUSTIZ. 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html [Accessed 03.11.2020].

5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.11.2020
Stellungnahme zu	Caplacizumab (Cablivi®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2020 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Caplacizumab (Cablivi®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht. Das Orphan Drug Caplacizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet. Der Hersteller beansprucht im Dossier auf Basis eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Jugendliche einen Hinweis für erheblichen Zusatznutzen. Die G-BA-Geschäftsstelle lehnt jedoch in Ihrer Bewertung den vorgelegten Evidenztransfer ab. Zugleich erfolgt in der Nutzenbewertung auch keine, sonst übliche, Darstellung der vorgelegten Studienergebnisse. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Ablehnung des Evidenztransfers im Widersprich zur Zulassung und zur Intention des Gesetzgebers Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle steht im Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) und zum vereinbarten Paediatric Investigation Plan (EMEA-001157-PIP-01-11-M02). Die	Aus der Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise: Für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer aTTP-Episode liegen keine klinischen Studien vor, in der Caplacizumab eingesetzt und untersucht wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt für die benannte

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgelegte Evidenz ist explizit dafür konzipiert worden, um auf Grundlage eines Evidenztransfers die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche zu erwirken, insb. aufgrund von Limitationen für die Durchführung einer klinischen Studie in der spezifischen Population. Die Zulassungsbehörde kommt auf dieser Grundlage zum Ergebnis, dass von einer Übertragung der Studienergebnisse von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population ausgegangen werden kann. Im Assessment Report der EMA heißt es hierzu: „*However, from what is known about paediatric aTTP, the disease is similar in adults and paediatric patients, and an unmet medical need could be foreseen also for the paediatric population, in particular for adolescents in whom aTTP is more frequent as compared to younger children. For children with a mature coagulation system, the efficacy and safety of caplacizumab is likely to be similar as in adults based on the mechanism of action of caplacizumab and the current knowledge of aTTP and its response to intervention (such as plasma exchange) in the paediatric population. The modelling/simulation data are deemed robust enough to support a posology in paediatric patients weighing over 40 kg*“. Der G-BA kritisiert trotz der offenkundig vorliegenden Limitationen in der Studiendurchführung, dass „keine Unterlagen zu klinischen Studien bei jugendlichen Patientinnen und Patientenmit aTTP eingereicht“ wurden. Zugleich bemängelt der G-BA, dass keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten einer	Patientenpopulation der Jugendlichen zwei Einzelfallberichte an. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist. Für die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) nimmt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Jugendliche mit aTTP unter anderem Bezug auf die Studie HERCULES. Bei der Studie HERCULES handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, wenn dieses als Teil einer Kombinationstherapie (täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) bei erwachsenen aTTP-Patienten verabreicht wird, untersucht wurde. Auf der Grundlage der HERCULES-Studie erfolgte bereits die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Erwachsenen mit aTTP. Mit Beschluss vom 22. März 2019 wurde in diesem Verfahren für Caplacizumab in Kombination mit Plasmapherese und Immunsuppression gegenüber Plasmapherese und Immunsuppression ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. [1] Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und des Wirkungsmechanismus von Caplacizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pharmakokinetischen (PK)/ pharmakodynamischen (PD)

[1] Caplacizumab für erwachsene Patienten mit aTTP – Beschluss vom 22.03.2019

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studienpopulation mit Jugendlichen vorgelegt wurden. Mit der Forderung von klinischen Studien in dieser besonderen pädiatrischen Population und einer Ablehnung des Evidenztransfers widerspricht die Bewertung der Geschäftsstelle zugleich der Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel besser zu berücksichtigen.	Modellierungs- bzw. Simulationsstudie ALX0681-MS-01 heran, die Grundlage der aktuellen Zulassungserweiterung ist. Diese besteht aus zwei Teilen: einer PK/PD-Modellierungsstudie mit zwei PK/PD-Modellen bei Erwachsenen und den darauf basierenden Simulationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren (ALX0681-MS-01-SIM). Basierend auf dem finalen PK/PD-Modell werden in ALX0681-MS-01-SIM die Wirkstoffkonzentration und das pharmakokinetische Ansprechen bei jugendlichen und pädiatrischen Patienten mit aTTP nach Behandlung mit Caplacizumab simuliert. Dabei wurden auch Simulationen mit einer zusätzlichen Differenzierung zwischen 2 Gewichtseinteilungen vorgenommen (< 40 kg und größer gleich 40 kg). Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)[2] ist zu entnehmen, dass die PK/PD-Populationsmodellierungsstudie bei Erwachsenen sowie die darauf basierenden Simulationen für pädiatrische Patienten Teil eines mit der EMA vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplans zu Caplacizumab sind. Die EMA hat die PK/PD-Modellierungs- sowie Simulationsstudien als alleinige Referenz für die Zulassungserweiterung für Caplacizumab im benannten Anwendungsgebiet herangezogen. Allerdings wird angemerkt, dass keine klinischen Daten in der pädiatrischen Population vorgelegt worden sind, um die Ergebnisse der Simulation zu stützen. Die EMA bewertet die Ergebnisse der Simulationsstudie zur Pharmakokinetik insgesamt als hinreichend robust, um die Posologie von Caplacizumab bei pädiatrischen Patienten, die über 40 kg wiegen, zu unterstützen und stimmt einer Zulassungserweiterung für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg zu. Zusätzliche klinische Daten werden für nicht erforderlich erachtet, um

[2] Variation Assessment Report; EMEA/H/C/004426/II/0021; Cablivi; 30. April 2020

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jugendliche in das Anwendungsgebiet aufzunehmen. Die EMA geht auf der Grundlage des Wirkmechanismus von Caplacizumab, der vergleichbaren Pathogenese der aTTP in Kindern und Erwachsenen sowie den bisherigen Erkenntnissen zu Behandlungseffekten bei Kindern davon aus, dass eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Kindern wie bei Erwachsenen wahrscheinlich ist. Diese Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer, der Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dem Evidenztransfer jedoch in diesem Fall aufgrund folgender Punkte nicht gefolgt: <u>Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose</u> Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verweist der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auf retrospektive Auswertungen und leitet aus diesen die Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes der Erkrankung aTTP zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab. Die retrospektiven Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich aufgrund einer orientierenden Recherche und nicht systematisch ausgewählt. Die Auswertungen unterliegen zudem einem hohen Verzerrungspotential aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patienten, der nicht systematischen Auswahl der Patienten und daher fraglichen Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien. Auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Leitlinien konnten keine relevanten altersspezifischen Aussagen bezüglich der Erkrankung und Prognose von aTTP identifiziert werden. Zusammengenommen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer benannten Referenzen zwar auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen und Erwachsenen mit aTTP hin, jedoch kann unter Berücksichtigung der dargestellten Limitationen nicht abschließend und ausreichend sicher beurteilt werden, ob die Erkrankung und die Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vergleichbar sind. <u>Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit</u> Bezüglich der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit aTTP zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung einen Evidenztransfer von Erwachsenen aus der HERCULES-Studie auf die jugendlichen Patienten heran. Allerdings sind klinische Studien mit Jugendlichen mit aTTP nicht vorhanden, weshalb Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Studienpopulation der Jugendlichen fehlen, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche überhaupt möglich wäre. Somit ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Caplacizumab in der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) leiden, angewendet in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression, als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	03.11.2020
Stellungnahme zu	Caplacizumab (Cablivi ®)
Stellungnahme von	*Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG* *Jägerstraße 27* *10117 Berlin* *Deutschland*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.10.2020 veröffentlichte der G-BA die Nutzenbewertung des G-BA gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff **Caplacizumab** (Cablivi®). Caplacizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden. Gegenstand der Nutzenbewertung war die Zulassungserweiterung für die Behandlung von jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) nimmt im Folgenden hierzu Stellung. Mit einem Molekül zur Behandlung der aTPP in der klinischen Entwicklung ist Takeda, gemäß 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Nutzenbewertung G-BA S. 16 Der G-BA führt aus *„Seitens des pU wurden keine Unterlagen zu klinischen Studien bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP eingereicht, die zur Bewertung der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen erwachsenen und jugendlichen (ab 12 Jahren) aTTP-Patientinnen und -Patienten notwendig wären. Dementsprechend liegen insbesondere keine studienspezifischen Merkmale vor, auf deren Basis diese Vergleichbarkeit beurteilt werden könnte. So fehlt es beispielsweise an Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten einer Studienpopulation mit Jugendlichen, anhand derer eine Übertragbarkeit*	Aus der Begründung zum Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise: Für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer aTTP-Episode liegen keine klinischen Studien vor, in der Caplacizumab eingesetzt und untersucht wurde. Der pharmazeutische Unternehmer führt für die benannte Patientenpopulation der Jugendlichen zwei Einzelfallberichte an. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche potentiell möglich wäre. Ebenso besteht keine Möglichkeit zur Bewertung der Vergleichbarkeit von Patientenpopulationen und Krankheitssymptomatik auf Basis von mit Caplacizumab behandelten Jugendlichen und Erwachsenen. Insbesondere aus diesen Gründen ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich." **Anmerkung:** Die aTTP ist eine sehr seltene Erkrankung mit etwa 2 bis 6 Fällen pro eine Million Personen (1-4). Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Caplacizumab (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387) wurde die Anzahl der Patienten mit einer akuten Episode aTTP, die in Deutschland für die Behandlung infrage kommenden lediglich mit ca. 150 Patienten beziffert (5). Die meisten der Betroffenen sind anderweitig gesunde Erwachsene mittleren Alters (2, 4). Unbehandelt verläuft eine Episode der aTTP meist tödlich, unter Behandlung mit Plasmapherese und Immunsuppression liegt die Sterblichkeit bei etwa 10 – 20% (6-10). Die während einer aTTP Episode entstehenden mikrovaskulären Thromben bergen im Falle einer nicht tödlich verlaufenden Episode das Risiko dauerhafter Schäden durch thromboembolische Ereignisse, die im gesamten Körper auftreten können. Besonders hervorzuheben sind hier Nierenschäden, Schlaganfall und Myokardinfarkt (7, 11-17). Weiterhin besteht die Gefahr	Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist. Für die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) nimmt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Jugendliche mit aTTP unter anderem Bezug auf die Studie HERCULES. Bei der Studie HERCULES handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, wenn dieses als Teil einer Kombinationstherapie (täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) bei erwachsenen aTTP-Patienten verabreicht wird, untersucht wurde. Auf der Grundlage der HERCULES-Studie erfolgte bereits die Nutzenbewertung von Caplacizumab bei Erwachsenen mit aTTP. Mit Beschluss vom 22. März 2019 wurde in diesem Verfahren für Caplacizumab in Kombination mit Plasmapherese und Immunsuppression gegenüber Plasmapherese und Immunsuppression ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. [1] Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und des Wirkungsmechanismus von Caplacizumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der pharmakokinetischen (PK)/ pharmakodynamischen (PD) Modellierungs- bzw. Simulationsstudie ALX0681-MS-01 heran, die Grundlage der aktuellen Zulassungserweiterung ist. Diese besteht aus zwei Teilen: einer PK/PD-Modellierungsstudie mit zwei PK/PD-Modellen

[1] Caplacizumab für erwachsene Patienten mit aTTP – Beschluss vom 22.03.2019

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eines Rezidivs und einer weiteren akuten Episode, mit allen verbundenen Risiken (18). Jugendliche sind äußerst selten von akuten Episoden der aTTP betroffen, jedoch können die oben beschriebenen thromboembolischen Ereignisse gerade bei adoleszenten Patienten das zukünftige Leben stark beinträchtigen. Der Hersteller schätzt die Größe der Patientenpopulation auf etwa 2 bis 3 Betroffene pro Jahr (19). Diese Schätzung wird vom IQWiG als unsicher angesehen, ohne dass eine alternative Herleitung durchgeführt wird (20). Eine tatsächliche Patientenzahl im niedrigen einstelligen Bereich erscheint plausibel. Wegen der möglichen Langzeitschäden, ist eine effektive Therapie dieser vulnerablen Patientengruppe ist von höchster Bedeutung. Dies, und die Tatsache, dass die Durchführung von klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten in der Indikation als nicht realisierbar eingeschätzt wurden, waren ausschlaggebend dafür, dass die EMA eine Zulassungserweiterung auf Basis von Pharmakokinetik Studien, Fallberichten und einer Simulation erteilt hat. Aus den Simulationen im zulassungsrelevanten PK/PD Populationsmodell, welches mit den gepoolten Daten aus Erwachsenen Studien entwickelt wurde, geht für Kinder von 2 bis <18 Jahren hervor, dass die Unterdrückung des von Willebrand Faktor Antigens ähnlich wie bei Erwachsenen ist, wenn 10 mg / Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg angewendet werden (21). So ergibt sich kein Hinweis, dass Caplacizumab bei Kindern anders vertragen wird als bei Erwachsenen.	bei Erwachsenen und den darauf basierenden Simulationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren (ALX0681-MS-01-SIM). Basierend auf dem finalen PK/PD-Modell werden in ALX0681-MS-01-SIM die Wirkstoffkonzentration und das pharmakokinetische Ansprechen bei jugendlichen und pädiatrischen Patienten mit aTTP nach Behandlung mit Caplacizumab simuliert. Dabei wurden auch Simulationen mit einer zusätzlichen Differenzierung zwischen 2 Gewichtseinteilungen vorgenommen (< 40 kg und größer gleich 40 kg). Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)[2] ist zu entnehmen, dass die PK/PD-Populationsmodellierungsstudie bei Erwachsenen sowie die darauf basierenden Simulationen für pädiatrische Patienten Teil eines mit der EMA vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplans zu Caplacizumab sind. Die EMA hat die PK/PD-Modellierungs- sowie Simulationsstudien als alleinige Referenz für die Zulassungserweiterung für Caplacizumab im benannten Anwendungsgebiet herangezogen. Allerdings wird angemerkt, dass keine klinischen Daten in der pädiatrischen Population vorgelegt worden sind, um die Ergebnisse der Simulation zu stützen. Die EMA bewertet die Ergebnisse der Simulationsstudie zur Pharmakokinetik insgesamt als hinreichend robust, um die Posologie von Caplacizumab bei pädiatrischen Patienten, die über 40 kg wiegen, zu unterstützen und stimmt einer Zulassungserweiterung für Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg zu. Zusätzliche klinische Daten werden für nicht erforderlich erachtet, um Jugendliche in das Anwendungsgebiet aufzunehmen. Die EMA geht auf der Grundlage des Wirkmechanismus von Caplacizumab, der vergleichbaren Pathogenese der aTTP in Kindern und Erwachsenen

[2] Variation Assessment Report; EMEA/H/C/004426/II/0021; Cablivi; 30. April 2020

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es gibt besondere Behandlungssituationen, in denen die Notwendigkeit der Vorlage vergleichender Evidenz kritisch hinterfragt werden muss. In besonderen Versorgungskonstellationen sollte Erhebung jeglicher Evidenz auch zum Zwecke der Nutzenbewertung geeignet sein, wenn sie eine Verbesserung der Krankheitslast der Patienten aufzeigt und auch von der EMA zur Zulassung akzeptiert wurde. Vor dem Hintergrund der hier vorliegenden hohen Krankheitslast und der Gefahr von Langzeitschäden, sollte der Evidenztransfer aus Sicht von Takeda für die wenigen, aber meist schwerbetroffenen, jugendlichen Patienten ab 12 Jahren, die durch die Zulassungserweiterung mit Caplacizumab besser behandelt werden können, vom G-BA akzeptiert werden.	sowie den bisherigen Erkenntnissen zu Behandlungseffekten bei Kindern davon aus, dass eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Kindern wie bei Erwachsenen wahrscheinlich ist. Diese Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer, der Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dem Evidenztransfer jedoch in diesem Fall aufgrund folgender Punkte nicht gefolgt: <u>Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose</u> Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verweist der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auf retrospektive Auswertungen und leitet aus diesen die Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes der Erkrankung aTTP zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab. Die retrospektiven Auswertungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich aufgrund einer orientierenden Recherche und nicht systematisch ausgewählt. Die Auswertungen unterliegen zudem einem hohen Verzerrungspotential aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patienten, der nicht systematischen Auswahl der Patienten und daher fraglichen Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien. Auch in den durch den pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Leitlinien konnten keine relevanten altersspezifischen Aussagen bezüglich der Erkrankung und Prognose von aTTP identifiziert werden. Zusammengenommen deuten die vom pharmazeutischen Unternehmer benannten Referenzen zwar auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen und Erwachsenen mit aTTP hin, jedoch kann unter Berücksichtigung der

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dargestellten Limitationen nicht abschließend und ausreichend sicher beurteilt werden, ob die Erkrankung und die Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vergleichbar sind. <u>Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit</u> Bezüglich der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit aTTP zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung einen Evidenztransfer von Erwachsenen aus der HERCULES-Studie auf die jugendlichen Patienten heran. Allerdings sind klinische Studien mit Jugendlichen mit aTTP nicht vorhanden, weshalb Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Studienpopulation der Jugendlichen fehlen, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche überhaupt möglich wäre. Somit ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht möglich. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Caplacizumab in der Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) leiden, angewendet in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression, als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Hassan S, Westwood JP, Ellis D, Laing C, Mc Guckin S, Benjamin S, et al. The utility of ADAMTS 13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. British journal of haematology. 2015;171(5):830-5.

2. Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. Epidemiology. 2004:208-15.

3. 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. British journal of haematology. 2008;142(5):819-26.

4. Terrell D, Williams L, Vesely S, Lämmle B, Hovinga JK, George J. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005;3(7):1432-6.

5. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Caplacizumab 2019.

6. Benhamou Y, Assié C, Boelle P-Y, 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.

7. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013;122(12):2023-9.

8. 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.

9. Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2010;115(8):1500-11.

10. Vesely S. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:S216-S22.

11. Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, et al. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. American journal of hematology. 2011;86(1):87-9.

12. Chaturvedi S, Abbas H, McCrae K. Increased morbidity during long term follow up of survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. American journal of hematology. 2015;90(10):E208.

13. Chaturvedi S, Oluwole O, Cataland S, McCrae KR. Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. Thrombosis research. 2017;151:51-6.

14. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. American journal of hematology. 2015;90(8):709-14.

15. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Terrell DR, et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion. 2009;49(6):1092-101.

16. Lewis QF, Lanneau MS, Mathias SD, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion. 2009;49(1):118-24.

17. Thejeel B, Garg AX, Clark WF, Liu AR, Iansavichus AV, Hildebrand AM. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. American journal of hematology. 2016;91(6):623-30.

18. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017;129(21):2836-46.

19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Caplacizumab (Cablivi®) - Modul 3 B. 2020.

20. IQWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 978 – Caplacizumab (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Jugendliche ab 12 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2020.

21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Cablivi - SmPC - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cablivi.

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 23. November 2020
von 10.02 Uhr bis 10.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Düttmann
Herr Dr. Kienitz
Frau Dr. Szilagyi
Frau Zietze

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

Frau Knierim
Herr Broicher

Angemeldete Teilnehmer der **Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Weber
Frau PD Dr. Habbig

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

Herr Dr. Wilken
Herr Hahn

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

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

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

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

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

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

Zu Beginn möchte ich Ihnen gern meine Kollegen vorstellen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aus pädiatrischer Sicht – und so haben wir es in unserer Eingabe formuliert – würden wir uns vor dem Hintergrund, dass es eine extrem seltene, aber im Zweifel extrem schwerwiegend

verlaufende Erkrankung ist, wünschen, dass wir die Substanz Caplacizumab auch im Kindesalter und durchaus in der Altersgruppe unter zwölf Jahren anwenden können. Ich denke, das ist im Einzelfall über den Status der Orphan Drug oder über ein Compassionate Use durchaus möglich. Wir würden aber, um weitere Evidenzdaten bekommen zu können, empfehlen, dass ein begleitendes Register eingerichtet wird, das Behandlungen bei Kindern und Jugendlichen mit Caplacizumab dokumentiert und so eine Nachverfolgung von Wirksamkeit und eventuellen Nebenwirkungen erlaubt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nach den bisherigen Fallberichten, die es gibt – und das sind nur wenige –, scheint sich diese Erwartung zu erfüllen. Man muss immer betrachten, ob es hier einen Publikations-Bias gibt. Wir wissen nicht, wie viele Kinder im Zweifel ohne ein positives Ergebnis behandelt worden sind; da sind wir auch entsprechend vorsichtig. Aber die Wirkweise des Medikaments und die bisherigen Daten lassen darauf schließen, dass es eine sehr sinnvolle Ergänzung unseres Armamentariums, was diese Erkrankung betrifft, darstellen kann. Wir möchten aber, dass diese Annahme verfestigt wird. Da wir nicht sehen, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in absehbarer Zeit eine prospektive Studie im Kindesalter möglich ist, würden wir, wie wir das bei anderen seltenen Erkrankungen, bei anderen Behandlungsansätzen, schon erfolgreich durchgeführt haben, für ein idealerweise internationales pädiatrisches Register für diese Indikation und die Behandlung plädieren, um relativ zeitnah Erfahrungen zu sammeln.

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

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

bedrohlich definieren und beschreiben, wie wir das bei Erwachsenen letztendlich beurteilt bzw. im Stellungnahmeverfahren erläutert bekommen haben?

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

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

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

Frau Dr. Szilagyi (Sanofi-Aventis): Ich kann mich den Ausführungen von Herrn Weber nur anschließen. Jedes Rezidiv ist eine neue Episode der Erkrankung, jedes Rezidiv ist lebensbedrohlich. Die zur Verfügung stehenden Registerauswertungen zu aTTP bei Kindern beruhen auf sehr wenigen Berichten. Hier möchte ich zumindest eine Erfahrung von sieben Kindern aus Japan anführen. Sie wurden sicherlich nicht über einen sehr langen Zeitraum nachverfolgt, aber hier weiß man, dass bei sieben Episoden ein Fall tödlich verlief, und das war beispielsweise ein Rezidiv.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Szilagyi (Sanofi-Aventis): Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es einfach keine großen Datensammlungen. Es gibt diese lokal organisierten Register. Hier ist vor allem das französische Register zu nennen, das sicherlich weltweit das größte darstellt, es gibt eines in den USA in Oklahoma, und es gibt ein relativ gut organisiertes Register in Japan. Wir haben

mittlerweile eins in Deutschland, und es gibt noch ein Register in Großbritannien. Die werden alle von einzelnen Experten organisiert und geleitet. Die sind tatsächlich alle unabhängig von Sanofi gewesen, und bisher gibt es keine Aktivitäten oder Planungen, diese Register zusammenzuführen. Es wäre wünschenswert, da stimme ich ihnen zu, das wurde auch intern diskutiert, aber solche Aktivitäten sind unabhängig von uns.

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

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

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

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

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

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

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

Willebrand-Faktor kontrolliert und eine unkontrollierte Thrombosierung, insbesondere von kleinen Gefäßen, verhindert.

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

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

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

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

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

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

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

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

Die zweite Frage, wie man ein solches Register erstellen könnte, ist auch ganz wesentlich. Ich denke, Frau Szilagyi hat eben schon die Problematik benannt, die es mit sich brächte, wenn

sich die Pädiater schlichtweg an das Erwachsenenregister anschließen. Zum einen müsste hier die Bereitschaft bestehen, dass dieses Register überhaupt für pädiatrische Patienten geöffnet wird. Man müsste sich überlegen, ob die entsprechenden Plattformen gegeben sind, um das zu ermöglichen. Hier geht es um ganz verschiedene, auch logistische Schwierigkeiten, die die Datenerhebung oder die Datenqualität betreffen. Ich nenne nur ein Stichwort: Üblicherweise hat ein Register ein internes Datenqualitätssystem, das zum Beispiel bei erwachsenen Patienten ganz andere Normbereiche definiert, als es in der Pädiatrie notwendig wäre. Das heißt, hier müsste das gesamte Dateneingabesystem überarbeitet und aktualisiert werden.

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt schaue ich einmal: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, die aus seiner Sicht relevanten Punkte der letzten Dreiviertelstunde zusammenzufassen, und dann könnten wir diese Anhörung beenden. Wer macht das für den pU? – Frau Zietze, bitte.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich fasse gerne die für Sanofi wesentlichen Aspekte der heutigen Diskussion zusammen. Caplacizumab ist eine wichtige neue Therapie für Jugendliche ab zwölf Jahren, die an einer akut lebensbedrohlichen

Erkrankung, der aTTP, leiden. Wir haben gehört, dass die Krankheit extrem selten ist. Deshalb konnte keine vergleichende Evidenz in dieser Altersgruppe generiert werden. Es gibt jedoch mehrere Einzelfallberichte, die hier erwähnt und diskutiert wurden, und das ist die beste verfügbare Evidenz. Wir haben außerdem gerade gehört, dass der therapeutische Ansatz bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar ist. Wie im Dossier und in unserer Stellungnahme aufgeführt, sind auch Wirkmechanismus und Pathogenese vergleichbar, und man kann davon ausgehen, dass die Wirksamkeit ebenfalls vergleichbar ist. Aus unserer Sicht daher nach wie vor der Standpunkt, dass die positiven Effekte und damit der Zusatznutzen bei Erwachsenen, der über die Studie HERCULES anerkannt wurde, auf die Population der Jugendlichen übertragen werden sollte. – Vielen Dank.

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

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr