

**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Caplacizumab (Cablivi<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 26.09.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
1.1 Administrative Informationen.....	11
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	12
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	14
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	11
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	11
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels* .....	11
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	12
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (ITT Population) .....	18
Tabelle 1-9: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens .....	19
Tabelle 1-10: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheits-Endpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) .....	20
Tabelle 1-11: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens.....	22
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-20: Auflistung der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen .....	33

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (Eigene Darstellung) .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADAMTS13	A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-type -1-motif, member 13
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
(a)TTP	(erworbene) thrombotische thrombozytopenische Purpura [(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; Moschowitz-Syndrom]
DB	Doppelblind
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HERCULES	ALX0681-C301 - Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - NCT02553317
KI	Konfidenzintervall
ITS	Intensivstation
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MWD	Mittelwertdifferenz
n.s.	Nicht signifikant
OR	Odds Ratio
PA	Plasmaaustausch
Peto OR	Peto Odds Ratio
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SB	Einfachblind (single blind)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TITAN	ALX-0681-2.1/10 - Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - NCT01151423
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (upper limit of normal)
ULvWF	Ultralanger von Willebrand-Faktor
VerfO	Verfahrensordnung
vWF	von Willebrand-Faktor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Begriffsdefinition**

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
Mikrovaskuläre Thromben (Mikro-Thromben)	Bei der aTTP bilden sich durch die pathologische Bindung von Thrombozyten an ULvWF-Multimere Thromben. Diese Thrombusbildung spielt sich bei der aTTP hauptsächlich in den kleinen Gefäßen, Arteriolen und Kapillaren, ab, weshalb man von ‚mikrovaskulären Thromben‘ spricht. Durch das enge Lumen der kleinen Gefäße sind die hierbei gebildeten Thromben entsprechend klein und dünn. Dies beschreibt der Begriff ‚Mikrothromben‘. Da für die Pathophysiologie der Verschluss der kleinen Gefäße und damit verbunden die Schädigungen des nachgeschalteten Gewebes von entscheidender Bedeutung sind, verwenden wir im weiteren Dokument primär ‚mikrovaskuläre Thromben‘.
Placebo (-Arm)	Placebo wird in den randomisierten-kontrollierten Studien, TITAN und HERCULES, in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“).
Caplacizumab (-Arm)	Caplacizumab wird in den randomisierten-kontrollierten Studien TITAN und HERCULES, in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“).
Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	Der Nachbeobachtungszeitraum in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde keine formale Metaanalyse (inklusive Heterogenitätstest) durchgeführt. Es wurden aber gepoolte Analysen für die relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt. Dazu wurden die individuellen Patientendaten der beiden RCTs zusammengeführt und um eine Vergleichbarkeit der Studienbeobachtungszeiträume zu gewährleisten, wurde der Nachbeobachtungszeitraum in beiden RCTs auf 30 Tage beschränkt. Die Ergebnisse dieser gepoolten Analyse werden im vorliegenden Dokument dennoch vereinfachend als ‚Meta-Analyse‘ bezeichnet.

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
(aTTP) Inzidenz / Prävalenz	<p>Unter der Inzidenz wird die Häufigkeit der akuten aTTP Episoden verstanden. Die Inzidenz enthält somit akute aTTP Ersterkrankungen und akute aTTP Rezidive. Daher lässt sich für die Inzidenz die Anzahl der Patienten nicht eindeutig ableiten, da Rezidive zwar vorwiegend bei Patienten zu erwarten sind, die vor dem Bezugsjahr an einer aTTP erkrankt waren, aber potentiell auch bei Patienten auftreten könnten, die innerhalb des Bezugsjahres bereits eine Neuerkrankung aufgewiesen haben. Daher wird im vorliegenden Dokument die Fallzahl als Patientenzahl interpretiert.</p> <p>Unter Prävalenz versteht man die Anzahl der Patienten, die jemals eine aTTP Episode erlitten haben, und somit in Zukunft möglicherweise ein Rezidiv einer akuten aTTP Episode erleiden können. Da Caplacizumab indiziert ist für die Behandlungen akuter aTTP Episoden ist die Inzidenz (Summe der aTTP Ersterkrankungen und akute aTTP Rezidive) die zur Abschätzung der Fallzahl maßgebliche epidemiologische Kennzahl.</p>
(aTTP) Rezidiv	<p>Beschreibt eine wiederkehrende akute Episode der aTTP – in den Caplacizumab RCTs werden diese Rezidive nach dem Zeitraum ihres Auftretens unterteilt in Exazerbationen und Rückfälle (siehe unten).</p> <p>Da dieses Rezidiv-Ereignis immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>
(aTTP) Exazerbation	<p>Exazerbation ist definiert als Rezidiv der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs, das eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert (<u>TITAN und HERCULES</u>).</p> <p>Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>



Begriff	Definition
(aTTP) Rückfall	<p>TITAN: Rückfall einer aTTP ist definiert als ein de-novo-Ereignis einer aTTP, das später als 30 Tage nach dem letzten täglichen Plasmaaustausch aufgetreten ist (bis zu maximal 12 Monaten Nachbeobachtung)</p> <p>HERCULES: Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen täglichen post-PA-Periode auftritt und eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.</p> <p>Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist, wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>
(aTTP) Therapie-refraktärität	<p>Die (aTTP) Therapierefraktärität beschreibt das nicht-ansprechen des Patienten auf die therapeutischen Maßnahmen; dafür existieren verschiedene Definitionen von denen die folgenden in HERCULES und TITAN untersucht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benhamou- Definition: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH &gt; ULN“ (definierter Endpunkt in HERCULES, nachträglich untersucht in TITAN)</li> <li>• Scully-Definition: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl <math>&lt; 50 \times 10^9 / L</math> bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert (<math>&gt; 1,5 \times ULN</math>) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ (nachträglich untersucht in HERCULES und TITAN da diese Consensus-Definition zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht publiziert war)</li> </ul> <p>Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
Sicherheit	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 30 Tage (treatment-emergent adverse events).</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 16.1 in TITAN und Version 20.0 in HERCULES) kodiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge, UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten sowie UE von besonderem Interesse (UEBI) aufgeführt.</p>

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr.-Ing. Janine Garbe, MHBA
<b>Position:</b>	Head Evidenzbasierte Medizin / HEOR
<b>Adresse:</b>	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
<b>Telefon:</b>	Tel (Durchwahl): +49 (0)30 2575 2512
<b>Fax:</b>	Fax (Allgemein): +49 (0) 30 2575 2276
<b>E-Mail:</b>	janine.garbe@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels\*

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Ablynx NV
<b>Anschrift:</b>	Technologiepark 21 9052 Zwijnaarde Belgien

\*Die Ermächtigung ("Letter of Authorization") zur Einreichung der AMNOG-Unterlagen ist dem Anschreiben der Einreichung beigelegt

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Caplacizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Cablivi®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B01AX07*</b>

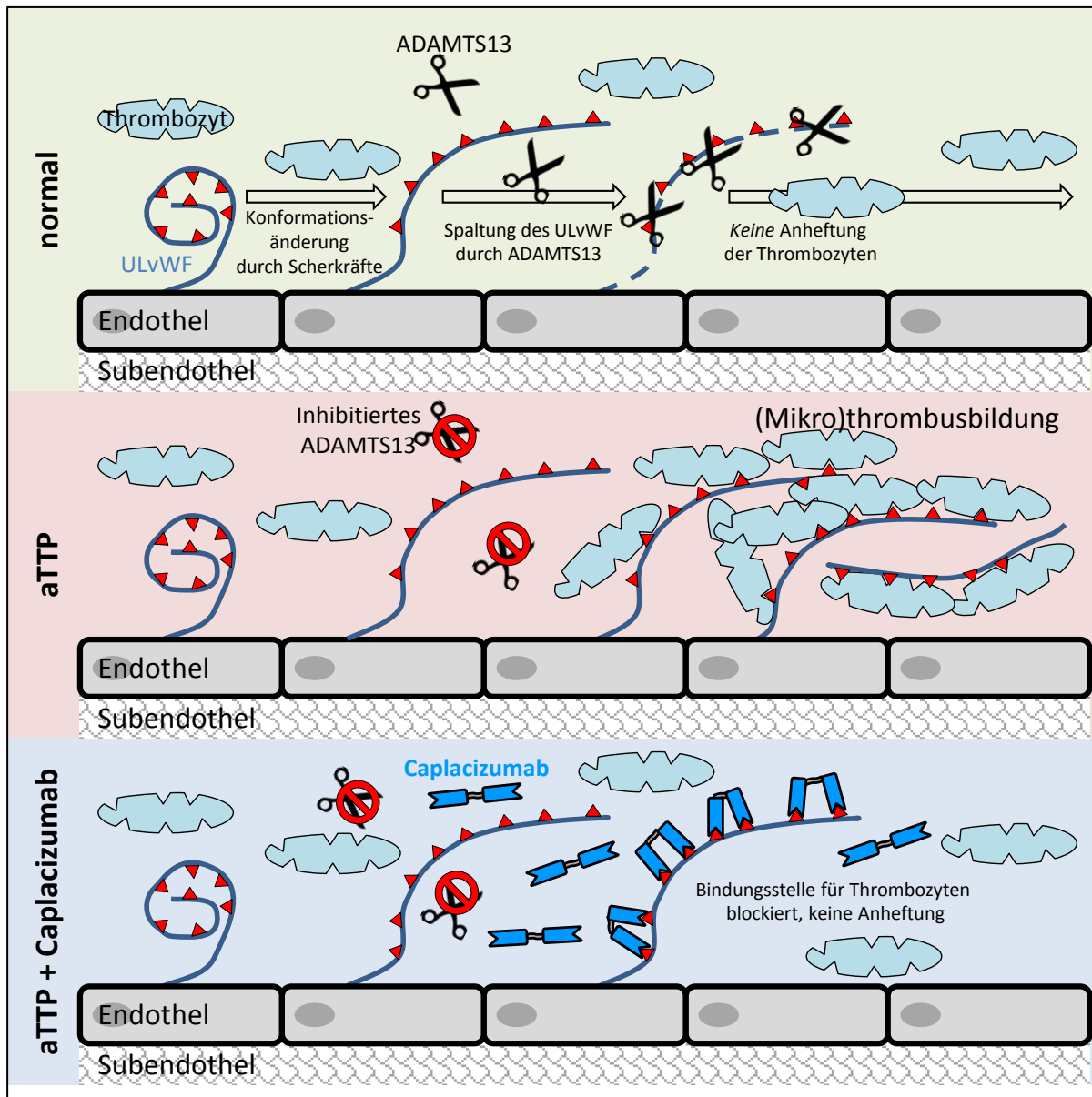
\*dieser ATC-Code wurde in Deutschland, in der Vergangenheit, schon dem Wirkstoff Natriumpentosanpolysulfat zugewiesen, die Erstellung einer neuen Ebene-4-Gruppe für Caplacizumab wurde von der WHO abgelehnt. Zukünftig wird dieser ATC-Code dennoch ausschließlich für Caplacizumab verwendet werden.

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Caplacizumab ist ein humanisierter, bivalenter Nanobody, der aus zwei identischen humanisierten Bausteinen (PMP12A2hum1) besteht, die gentechnisch durch einen 3-Alanin-Linker verbunden sind. Caplacizumab zielt auf die A1-Domäne des von-Willebrand-Faktors ab und hemmt die Wechselwirkung zwischen dem von-Willebrand-Faktor und den Thrombozyten. Somit verhindert Caplacizumab die durch den ultralangen von-Willebrand-Faktor vermittelte Thrombozytenadhäsion, die für eine erworbene TTP charakteristisch ist. Es beeinflusst auch die Verfügbarkeit des von-Willebrand-Faktors, was zu einer vorübergehenden Reduktion der Antigen-Gesamtspiegel des von-Willebrand-Faktors und zur gleichzeitigen Reduktion der Faktor-VIII:C-Spiegel während der Behandlung führt.

Caplacizumab blockiert die Interaktion des ULvWF mit Thrombozyten und wirkt daher unmittelbar auf die Thrombozytenadhäsion und die sich daraus ergebende Bildung der mikrovaskulären Thromben (siehe Abbildung 1).

Die Bildung der mikrovaskulären Thromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten Komplikationen der aTTP, einschließlich akuter Mortalität



Endothelzellen sezernieren ULvWF. Scherkräfte bewirken eine Konformationsänderung, die die Bindungsstellen für die Thrombozyten freilegt. ADAMTS13 spaltet den ULvWF, so dass keine größeren Konglomerate entstehen. Bei der aTTP ist ADAMTS13 durch Autoantikörper inhibiert, ULvWF kann nicht mehr adäquat gespalten werden, so dass Thrombozyten sich anlagern können und mikrovasculäre Thromben entstehen. Caplacizumab bindet an die Thrombozytenbindungsstellen am ULvWF und blockiert so die Anheftung der Thrombozyten, wodurch die Bildung von Thromben gehemmt wird.

Abbildung 1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (Eigene Darstellung)

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Caplacizumab (Cablivi <sup>®</sup> ) wird zur Behandlung von Erwachsenen, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura ( <i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i> , aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet	31. August 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	aTTP	Plasmaaustausch (PA)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Da in den beiden Zulassungsstudien (TITAN und HERCULES) die aktuelle medizinische Behandlungspraxis der aTTP als Vergleichstherapie genutzt wurde, wurde der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs auch nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gefragt.

Zur Bestimmung der ZVT wurde in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Folgendes festgelegt:

- Gerinnungsaktives Plasma vom Menschen, unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Patienten mit aTTP benötigen eine sofortige, spezialisierte Behandlung. Verzögerung bei der Einleitung der Behandlung führt zu akuten lebensbedrohlichen Komplikationen; unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90%. Akute aTTP Episoden haben, trotz der derzeit verfügbaren Behandlung, eine akute Mortalität von bis zu 20%, wobei die meisten Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten. Es ist wichtig, die Bildung pathologischer mikrovaskulärer Thrombosen so schnell wie möglich zu stoppen, um eine frühe Mortalität oder thrombotische Komplikationen zu verhindern.

Die aktuelle Behandlung von Patienten, die an einer aTTP leiden, basiert auf dem täglichen Plasmaaustausch, wobei das Blutplasma des Patienten mittels Apherese durch gerinnungsaktives Plasma vom Menschen ersetzt wird. Daher wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Plasmaaustausch gewählt. In der klinischen Praxis wird zur Behandlung der aTTP zusätzlich auch Immunsuppression eingesetzt. Caplacizumab wird in Verbindung mit der derzeitigen Behandlung verabreicht.



## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden die beiden verfügbaren und relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) TITAN (ALX-0681-2.1/10) und HERCULES (ALX0681-C301) für das Orphan Drug Caplacizumab herangezogen.

TITAN war eine randomisierte, einfachblinde (EB) (Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert), placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Die Studienpopulation bestand aus symptomatischen Erwachsenen mit akuten Episoden der erworbenen TTP, die eine Behandlung mit Plasmaaustausch erforderten.

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die die Einleitung einer täglichen Plasmaaustausch-Behandlung erforderte. In HERCULES wurden im Falle einer Exazerbation während der Doppelblindphase (DB) die Patienten auf eine offene (OL)-Behandlung mit Caplacizumab umgestellt.

In beiden Studien wurden Caplacizumab und Placebo in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“). Dabei wurde Caplacizumab oder Placebo während des täglichen Plasmaaustauschs und für einen anschließenden 30 Tage Zeitraum verabreicht (DB/SB Zeitraum).

Der Nachbeobachtungszeitraum in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde zur Durchführung der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der Nachbeobachtungszeitraum auf einheitliche 30 Tage angepasst – und bei der gemeinsamen Darstellung von HERCULES und TITAN werden die Ergebnisse dieses vereinheitlichten Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen berichtet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens wurde entsprechend der IQWiG-Methodik bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen und Nebenwirkungen ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls (KI) einen Wert von 0,75, 0,90 oder 1,00 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten  $>1$  wurden Schwellenwerte mittel Kehrwertbildung festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,334, 1,112 bzw. 1,0 überschritt.

Bei nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten  $>1$  wurden diese Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung auf 1,25 bzw. 1,112 festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 bzw. 1,112 überschritt.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1988) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde auf Grundlage des 95% KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet:

**Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges' g...**

schließt Werte im Bereich  $[-0,2 ; 0,2]$  nicht aus

schließt Werte im Bereich  $[-0,2 ; 0,2]$  aus,  
nicht aber Werte im Bereich  $[-0,5 ; 0,5]$

schließt Werte im Bereich  $[-0,5 ; 0,5]$  aus,  
nicht aber Werte im Bereich  $[-0,8 ; 0,8]$

schließt Werte im Bereich  $[-0,8 ; 0,8]$  aus

**Bewertung**

kein relevanter Effekt

relevanter Effekt mit kleiner  
Effektstärke

relevanter Effekt mit mittlerer  
Effektstärke

relevanter Effekt mit großer  
Effektstärke

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien sowie der darauf basierenden Meta-Analyse gegeben. Dabei wird zunächst für die Wirksamkeitsendpunkte ein tabellarischer Gesamtergebnisüberblick gegeben auf dessen Basis dann das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet und tabellarisch dargestellt wurde. Gefolgt wird diese Bewertung der Wirksamkeit von einem Gesamtüberblick sowie der Bewertung des Endpunktes Sicherheit.

Der Gesamtergebnisüberblick zu Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 1-8 abgebildet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (ITT Population)

Patientenrelevante Effektivitätseindpunkte	TITAN				HERCULES				Meta-Analyse (gepoolte Analyse)			
	Caplacizumab (n=36)	Placebo (n=39)	RR / MWD / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (n=72)	Placebo (n=73)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert	Caplacizumab (n=108)	Placebo (n=112)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert
Gesamt-Mortalität (DB/SB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,146 [0,00; 7,39]	0,337	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
aTPP-bezogene Mortalität (DB/SB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,146 [0,00; 7,39]	0,337	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
Exazerbationen (DB/SB Zeitraum) - n (%)	3 (8,3)	11 (28,2)	RR 0,30 [0,09; 0,97]	0,045	3 (4,2)	28 (38,4)	RR 0,11 [0,03; 0,34]	<0,0001	6 (5,6)	39 (34,8)	RR 0,16 [0,07; 0,36]	<0,0001
Rückfall (30-Tage Nachbeobachtungszeitraum) - n (%)	8 (22,2)	0 (0,0)	Peto OR 9,984 [2,32; 42,89]	0,002	6 (8,3)	0 (0,0)	Peto OR 8,055 [1,58; 41,07]	0,012	14 (13,0)	0 (0,0)	Peto OR 9,075 [3,06; 26,89]	<0,001
Therapierefraktärität (Benhamou-Definition) - n (%)	0 (0%)	4 (10,3%)	Peto OR 0,135 [0,02; 1,00]	0,050	0 (0,0)	3 (4,2)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	7 (6,3)	Peto OR 0,134 [0,03; 0,60]	0,009
Therapierefraktärität (Scully-Definition) - n (%)	0 (0,0%)	3 (7,7%)	Peto OR 0,139 [0,01; 1,38]	0,092	0 (0%)	5 (7,0%)	Peto OR 0,130 [0,02; 0,77]	0,024	0 (0%)	8 (7,1%)	Peto OR 0,133 [0,03; 0,54]	0,005
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse - (DB/SB Zeitraum) - n (%)	2 (5,6)	8 (20,5)	RR 0,27 [0,06; 1,19]	0,084	6 (8,3)	6 (8,2)	RR 1,01 [0,34; 3,00]	0,98	8 (7,4)	14 (12,5)	RR 0,60 [0,26; 1,36]	0,215
Krankenhaustage (DB/SB Zeitraum) - Mittelwert (SD)**	nicht erfasst				9,9 (5,9)	14,4 (10,4)	MWD -4,58 [-7,36; -1,79]; Hedges'g=0,54 [0,20; 0,87]	0,001	nicht möglich			
Tage auf ITS (DB/SB Zeitraum) - Mittelwert (SD)***	nicht erfasst				3,4 (2,1)	9,7 (11,0)	MWD -6,31 [10,63; -1,99]; Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	0,005	nicht möglich			

n (%) = bei allen Ereignissen wird die Anzahl der Patienten (mit Ereignis) berichtet; \*ein Todesfall wurde nachträglich dem SB Zeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Studienmedikation führte; SB = Einfachblind (TITAN); DB = Doppelblind; ITS = Intensivstation; \*\*bezogen auf Patienten mit Krankenhausaufenthalt n=73 Placebo, n=71 Caplacizumab; \*\*\*bezogen auf Patienten mit ITS Aufenthalt; n=27 Placebo, n=28 Caplacizumab

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bereits bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt. Die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse der beiden RCTs durchgeführt. Einzige Ausnahme ist die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation, da diese Endpunkte nur in HERCULES erhoben wurden. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Wirksamkeitsendpunkte in Tabelle 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-9: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. ZVT n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
<b>Mortalität (Gesamtmortalität)</b>		
Meta-Analyse (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,137 [0,02; 0,98] p=0,048	<b>Ausmaß Zusatznutzen: gering</b>
<b>aTTP-bezogene Mortalität</b>		
Meta-Analyse (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,137 [0,02; 0,98] p=0,048	<b>Ausmaß Zusatznutzen: gering</b>
<b>Morbidity - Exazerbation (Kategorie schwerwiegend)</b>		
Meta-Analyse (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	6 (5,6) vs. 39 (34,5) RR=0,16 [0,07; 0,36] p<0,0001	<b>Ausmaß Zusatznutzen: erheblich</b>
<b>Morbidity - Rückfall (Kategorie schwerwiegend)</b>		
Meta-Analyse (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	14 (13,0) vs. 0 (0) Peto OR =9,075 [3,06; 26,89] p<0,001	<b>Ausmaß geringerer Nutzen: erheblich</b>
<b>Morbidity - Therapierefraktärität (Benhamou-Definition; Kategorie schwerwiegend)</b>		
Meta-Analyse (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 7 (6,3) Peto OR =0,134 [0,03; 0,60] p=0,009	<b>Ausmaß Zusatznutzen: erheblich</b>
<b>Morbidity - Therapierefraktärität (Scully-Definition; Kategorie schwerwiegend)</b>		
Meta-Analyse (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 8 (7,1) Peto OR =0,133 [0,03; 0,54] p=0,005	<b>Ausmaß Zusatznutzen: erheblich</b>
<b>Morbidity - Thromboembolische Ereignisse (Kategorie schwerwiegend)</b>		
Meta-Analyse (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	8 (7,4) vs. 14 (12,5) RR=0,60 [0,26; 1,36] P=0,215	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Tage auf Intensivstation – DB Zeitraum (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=28 Caplacizumab; N=27 Placebo)	MWD=-4,58 Tage p=0,001 Hedges'g=0,54 [0,20; 0,87]	<b>Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar</b>
<b>Krankenhaustage – DB Zeitraum (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	MWD=-6,31 Tage p=0,005 Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	<b>Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar</b>

Der Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit ist in Tabelle 1-10 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheits-Endpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Unerwünschte Nebenwirkungen	TITAN				HERCULES				Meta-Analyse (gepoolte Analyse)			
	Caplacizumab (N=35)	Placebo (N=37)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (N=71)	Placebo (N=73)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (N=106)	Placebo (N=110)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert
Patienten mit $\geq 1$ UE - n (%)	34(97,1)	35 (94,6)	RR 1,027 [0,933;1,130]	0,5862	68 (95,8)	70 (95,9)	RR 0,999 [0,933;1,069]	0,9723	102 (96,2)	105 (95,5)	RR 1,008 [0,954, 1,066]	0,7762
Patienten mit $\geq 1$ SUE - n (%)	12 (34,3)	15 (40,5)	RR 0,846 [0,463;1,544]	0,5855	19 (26,8)	39 (53,4)	RR 0,501 [0,322;0,778]	0,0021	31 (29,2)	54 (49,1)	RR 0,596 [0,419, 0,847]	0,0039
UEs mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,146 [0,00; 7,39]	0,337	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	19 (54,3)	13 (35,1)	RR 1,545 [0,907;2,633]	0,1096	44 (62,0)	34 (46,6)	RR 1,331 [0,980;1,807]	0,0672	64 (60,4)	47 (42,7)	RR 1,413 [1,083, 1,843]	0,0108
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	2 (5,7%)	2 (5,4%)	RR = 1,057 [0,07153; 15,61],	1,000	5 (7,0%)	9 (12,3%)	RR 0,5712; [0,1574; 1,684]	0,3059	7 (6,6%)	11 (10,0%)	RR 0,66[0,266, 1,639]	0,3711
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	3 (8,6)	3 (8,1)	RR 1,057 [0,228;4,892]	0,9433	4 (5,6)	5 ( 6,8)	RR 0,823 [0,230;2,939]	0,7637	7 (6,6)	8 (7,3)	RR 0,908 [0,341, 2,416]	0,8468
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	20 (57,1)	5 (13,5)	RR 4,229 [1,782;10,03]	0,0011	40 (56,3)	31 (42,5)	RR 1,327 [0,948;1,857]	0,0997	60 (56,6)	36 (32,7)	RR 1,73 [1,262, 2,371]	0,0007
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	4 (11,4)	0 (0,0)	Peto OR 8,57 [1,16; 63,52]	0,036	9 (12,7)	4 (5,5)	RR 2,313 [0,746;7,173]	0,1463	13 (12,3)	4 (3,6)	RR 3,373 [1,136, 10,016]	0,0286

N=Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalysen Gruppe; n=Anzahl der Patienten mit Ereignissen, % Prozentsatz von n basierend auf N

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch für den Endpunkt Sicherheit wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse der RCTs durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die den Endpunkt Sicherheit in Tabelle 1-11 dargestellt.

Tabelle 1-11: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt Sicherheit (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. ZVT n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> UE</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	102 (96,2) vs. 105 (95,5) RR = 1,008 [0,954, 1,066] p=0,7762	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	31 (29,2) vs. 54 (49,1) RR 0,596 [0,419, 0,847] p=0,0039	<b>Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich</b>
<b>UEs mit Todesfolge</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,14 [0,02; 0,98] p=0,048	<b>Ausmaß Zusatznutzen: gering</b>
<b>Blutungsereignisse (ohne TTP)</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	64 (60,4) vs. 47 (42,7) RR 1,413 [1,083, 1,843] p=0,0108	<b>Ausmaß geringerer Nutzen: gering</b>
<b>UEs die zum Abbruch der Studie führten</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	7 (6,6) vs. 11 (10,0) RR 0,66 [0,266, 1,639] p=0,3711	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	7 (6,6) vs. 8 (7,3) RR 0,908 [0,341, 2,416] p=0,8468	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	60 (56,6) vs. 36 (32,7) RR 1,73 [1,262, 2,371] p=0,0007	<b>Ausmaß geringerer Nutzen: beträchtlich</b>
<b>SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind</b>		
Meta-Analyse (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	13 (12,3) vs. 4 (3,6) RR 3,373 [1,136, 10,016] p=0,0286	<b>Ausmaß geringerer Nutzen: beträchtlich</b>

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	aTTP	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Für Caplacizumab, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Darüber hinaus ist Caplacizumab aber auch eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bereits bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt.

Durch das Vorliegen der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden RCTs ist die vorliegende Evidenz die höchste gemäß der VerFO des G-BA, mit einem Evidenzgrad Ia (systematische Übersichtsarbeiten von mindestens zwei Studien der Evidenzstufe Ib).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde auf Basis der besten vorliegenden Evidenz, und somit auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) für die im Folgenden beschriebenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

### **Mortalität / aTTP bezogene Mortalität**

Im oben dargestellten Behandlungszeitraum (DB/SB Zeitraum) verstarben 4 Patienten (3,6%) in der Placebo-Gruppe und kein Patient, der mit Caplacizumab behandelt wurde. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für die **Endpunkte Mortalität und aTTP bezogene Mortalität** einem **geringen Zusatznutzen**.

### Morbidität - Exazerbation

Unter Behandlung mit Caplacizumab (DB/SB Zeitraum) erlitten lediglich 6 (5,6%) der Patienten ein als Exazerbation definiertes aTTP Rezidiv im Vergleich zu 39 (34,5%) in der Placebo-Gruppe. Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Exazerbation** einem **erheblichen Zusatznutzen**.

### Morbidität - Rückfall

Im Nachbetrachtungszeitraum (von 30 Tagen) erlitten 14 (13,0%) der Patienten im Caplacizumab-Arm ein als Rückfall definiertes Rezidiv im Vergleich zu 0 (0,0%) in der Placebo-Gruppe. Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Rückfall** einem **erheblichen geringeren Nutzen**, der jedoch durch die in den Studien begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Die Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei diesen Patienten, bei denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Unter der Caplacizumab-Behandlung waren diese Patienten vor einem aTTP Rezidiv geschützt, was die protektive Wirkung von Caplacizumab in der akuten Phase der aTTP belegt. Bei allen Patienten der Caplacizumab-Gruppe, die nach Absetzen der Therapie einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10%, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Die Patienten hätten somit noch weiter behandelt werden müssen, was gemäß Zulassung und Fachinformation empfohlen wird. Das heißt, um solche Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMTS13-Aktivitätswerte unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

### Morbidität - Therapierefraktärität

Das Auftreten der Therapierefraktärität wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen analysiert. Unabhängig von der zu Grunde gelegten Definition wurde unter Caplacizumab-Therapie kein Patient als therapierefraktär eingestuft – im Vergleich zu 7 (6,3%) [Benhamou-Definition] bzw. zu 8 (7,1%) [Scully-Definition] in der Placebo-Gruppe. Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß



dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Therapierefraktärität** einem **erheblichen Zusatznutzen**.

### **Morbidität - Schwerwiegende Thromboembolische Ereignisse**

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 40,8-prozentigen relativen Reduktion an Patienten mit schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen [8 (7,4%) Caplacizumab-Gruppe vs. 14 (12,5%) Placebo-Gruppe] während der DB/SB-Behandlungsperiode. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **schwerwiegende thromboembolische Ereignisse** **keinem Zusatznutzen**.

### **Morbidität – Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation**

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Tage im Krankenhaus (Mittelwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo -4,58 Tage) und der Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Mittelwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo =-6,31 Tage). Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für beide Endpunkte **Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### **Sicherheit**

Auf Basis der unerwünschten Ereignisse (UE) und der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) im Behandlungszeitraum wurden für den Endpunkt Sicherheit der Zusatznutzen und der geringere Nutzen der Caplacizumab-Behandlung untersucht. Daraus ergibt sich für die Sicherheitsendpunkte **„Patienten mit  $\geq 1$  UE“**, **„UEs mit Todesfolge“**, **„UEs die zum Abbruch der Studie führten“** und **„UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten“** **kein Zusatznutzen** aber auch **kein geringerer Nutzen**.

Für den Sicherheitsendpunkt **„Blutungsereignisse (ohne TTP)“** ergibt sich ein **geringerer Nutzen von geringem Ausmaß**, der im Einklang mit dem Wirkmechanismus von Caplacizumab steht.

Für die Sicherheitsendpunkte **„UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind“** sowie die **„SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind“** ergibt sich **jeweils ein geringerer Nutzen von beträchtlichem Ausmaß**. Im Gegensatz dazu ergibt sich für den Sicherheitsendpunkt **„Patienten mit  $\geq 1$  SUE“** ein **erheblicher Zusatznutzen** für Caplacizumab.

### Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Insgesamt wurde für Caplacizumab mit einer Reduktion der Mortalität, der aTTP Exazerbationen und der Therapierefraktärität ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil gezeigt. Die Studienergebnisse belegen zudem, dass Caplacizumab in der Lage ist, aTTP Rückfälle während der Caplacizumab-Behandlung effektiv zu verhindern und somit Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte zu verkürzen bzw. zu vermeiden.

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei die Blutungsereignisse, entsprechend dem Wirkmechanismus von Caplacizumab, gegenüber der Vergleichsbehandlung erwartungsgemäß erhöht sind. Allerdings waren die meisten Blutungsereignisse selbstbegrenzt und klangen wieder ab und mussten nur in einigen Fällen medizinisch behandelt werden.

Die vielen vorgenannten positiven Effekte von Caplacizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Ausmaß oftmals als erheblich zu bewerten sind, und der damit einhergehende Zusatznutzen durch Caplacizumab überwiegen den nur bei wenigen Endpunkten festgestellten geringeren Zusatznutzen, der, wie in Modul 4, Abschnitte 4.3 und 4.4 näher ausgeführt, im Wesentlichen protokollbedingt ist.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Caplacizumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der definierten Zielpopulation.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) kommt in zwei Formen vor: als erbliche TTP (Upshaw-Schulman Syndrom) und als erworbene Form der TTP (aTTP von englisch *acquired* TTP; Moschcowitz-Syndrom).

Die aTTP ist eine sehr seltene („ultra orphan“) Krankheit. Für Europa werden jährlich 1,5 bis 6 Fälle einer akuten aTTP Episode pro eine Million Einwohner berichtet (3, 5, 6). Von der aTTP, einer lebensbedrohlichen, autoimmun-vermittelten Blutgerinnungsstörung, sind vor allem junge Erwachsene im mittleren Alter zwischen 36 und 44 Jahren betroffen, die ansonsten gesund sind; es handelt sich daher vorwiegend um erwerbstätige Erwachsene, potentielle Eltern, die noch ihre Kleinkinder / Kinder oder Jugendlichen versorgen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer; 54–77% der aTTP Patienten sind gemäß internationalen Registern weiblich, da unter anderem auch eine Schwangerschaft ein Auslöser einer aTTP Manifestation sein kann.

Eine gezielte Literatursuche zeigte, dass in der veröffentlichten Fachliteratur Inzidenz- und oder Prävalenzabschätzungen zur aTTP für Deutschland fehlen. Um die Anzahl der aTTP-Fälle zu bestimmen, hat der pharmazeutische Unternehmer in acht deutschen Krankenhäusern eine retrospektive epidemiologische Datenerhebung durchgeführt. Auf Basis dieser Erhebung und der jüngsten vorliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistiken (Jahr 2016) wurde eine Hochrechnung durchgeführt. Danach beläuft sich die jährliche Fallzahl der akuten aTTP Episoden bei erwachsenen Patienten in Deutschland auf durchschnittlich 170 Fälle (zwischen 130 und 209 akute aTTP Episoden) bzw. 147 Fälle (112 bis 180 akute aTTP Episoden) bezogen auf die GKV-Population.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor der Verfügbarkeit der Behandlung mit PA war TTP mit einer extrem hohen Mortalität verbunden (ca. 90%). Die Verfügbarkeit des PA hat die akute Mortalität deutlich verbessert (akute Mortalität 10-20%). Trotz eines besseren Verständnisses der Pathogenese der Krankheit konnte die Mortalität bisher nicht weiter verbessert werden. Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf die akute aTTP Mortalität weiter zu reduzieren.

Des Weiteren sprechen ungefähr 17% der Betroffenen nicht auf die derzeit verfügbare Behandlung an. Eine solche Therapierefraktärität ist mit einer drastisch erhöhten Mortalitätsrate von bis zu 40% verbunden. Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, die Rate dieser refraktären Patienten mit aTTP zu reduzieren.

Zusätzlich zu den akuten Risiken der Erkrankung besteht die Gefahr eines Rezidivs und somit einer weiteren akuten aTTP Episode, die wiederum eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine unmittelbare Behandlung erfordert. Folglich erhöht jedes aTTP Rezidiv für den Patienten das Risiko einer aTTP assoziierten Morbidität und Mortalität, sowie assoziierten Hospitalisierungen, inklusive potentieller Intensivstationsaufenthalte. Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, die Häufigkeit der aTTP Rezidive zu reduzieren.

Caplacizumab wurde zur Behandlung von aTTP Episoden am 26.07.2018 in die Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts aufgenommen. Dadurch ist belegt, dass auch gemäß der Einschätzung des Paul-Ehrlich-Instituts die aTTP Patienten als Gruppe bewertet wird, die lebensbedrohlich erkrankt ist bzw. der eine schwere Behinderung droht und die aktuell nicht zufrieden stellend mit einem zugelassenen Arzneimittel behandelt werden kann.

Zusammenfassend besteht daher weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an verbesserten therapeutischen Möglichkeiten zur Senkung der Sterblichkeit, Therapierefraktärität und den Rezidiven einer aTTP.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	aTTP	147 (112 bis 180)*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

\*akute aTTP Fälle pro Jahr = näherungsweise Abschätzung der aTTP Patientenzahl,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	aTTP	Erwachsene Patienten mit einer akuten Episode der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP)	Erheblicher Zusatznutzen	147 (112 bis 180)*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

\*akute aTTP Fälle pro Jahr = näherungsweise Abschätzung der aTTP Patientenzahl

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	aTTP	193.186 €	28.398.342 € [21.636.832 € bis 34.773.480 €]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

\* Caplacizumab (Cablivi®) (in Verbindung mit Plasmaaustausch); die Jahrestherapiekosten der immunsuppressiven Begleittherapie mit Kortikosteroiden betragen pro Patient 18,33 € bis 59,79 € (59,79 € bei Anwendung von Methylprednisolon, 19,55 € bei Prednison, 18,33 € bei Prednisolon und 56,26 € bei Hydrocortison) unter Caplacizumab Therapie; diese Kosten sind in der Tabelle nicht berücksichtigt; die Jahrestherapiekosten der off-label Therapie mit Rituximab betragen pro Patient zwischen 10.764,26 € und 12.368,38 € bei angenommenen 4 Behandlungen (MabThera: 1 Behandlung = 3.092,10 €, 4 Behandlungen = 12.368,38 €; Truxima: 1 Behandlung = 2691,07 €, 4 Behandlungen = 10.764,26 €; Rixathon: 1 Behandlung = 2774,99 €, 4 Behandlungen = 11.099,98 €)

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*</b>
28.398.342 € [21.636.832 € bis 34.773.480 €]

\* Caplacizumab (Cablivi®) (in Verbindung mit Plasmaaustausch)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	aTTP	Erwachsene Patienten mit einer akuten Episode der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP)	193.186 €	28.398.342 € [21.636.832 € bis 34.773.480 €]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

\* Caplacizumab (Cabliivi®) (in Verbindung mit Plasmaaustausch); die Jahrestherapiekosten der immunsuppressiven Begleittherapie mit Kortikosteroiden betragen pro Patient 18,33 € bis 59,79 € (59,79 € bei Anwendung von Methylprednisolon, 19,55 € bei Prednison, 18,33 € bei Prednisolon und 56,26 € bei Hydrocortison) unter Caplacizumab Therapie; diese Kosten sind in der Tabelle nicht berücksichtigt; die Jahrestherapiekosten der off-label Therapie mit Rituximab betragen pro Patient zwischen 10.764,26 € und 12.368,38 € bei angenommenen 4 Behandlungen (MabThera: 1 Behandlung = 3.092,10 €, 4 Behandlungen = 12.368,38 €; Truxima: 1 Behandlung = 2691,07 €, 4 Behandlungen = 10.764,26 €; Rixathon: 1 Behandlung = 2774,99 €, 4 Behandlungen = 11.099,98 €)

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
28.398.342 € [21.636.832 € bis 34.773.480 €]

\* Caplacizumab (Cabliivi®) (in Verbindung mit Plasmaaustausch)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	aTTP	Plasmaaustausch (PA)	Erwachsene Patienten mit einer akuten Episode der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP)	8.994 €	1.322.118 € [1.007.328 € bis 1.618.920 €]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Die Jahrestherapiekosten der immunsuppressiven Begleittherapie mit Kortikosteroiden betragen pro Patient 17,25 € bis 56,27 € (56,57 € bei Methylprednisolon, 18,40 € bei Prednison, 17,25 € bei Prednisolon und 52,95 € bei Hydrocortison) in der ZVT-Therapie (Plasmaaustausch alleine); diese Kosten sind in der Tabelle nicht berücksichtigt; die Jahrestherapiekosten der off-label Therapie mit Rituximab betragen pro Patient zwischen 10.764,26 € und 12.368,38 € bei angenommenen 4 Behandlungen (MabThera: 1 Behandlung = 3.092,10 €, 4 Behandlungen = 12.368,38 €; Truxima: 1 Behandlung = 2691,07 €, 4 Behandlungen = 10.764,26 €; Rixathon: 1 Behandlung = 2774,99 €, 4 Behandlungen = 11.099,98 €)



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entsprechen der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittel Caplacizumab (Cablivi®) und dem „EU Risk Management Plan“.

Es wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation hingewiesen. Abschnitt 4.2 der Fachinformation besagt: „Die Behandlung mit Cablivi® sollte durch Ärzte, die im Management von Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien erfahren sind, begonnen und überwacht werden.“

Vor der Markteinführung von Caplacizumab (Cablivi®) in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format der Patienten-Informationskarte einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und jeglichen anderen Aspekten mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass in allen Mitgliedsstaaten, in denen Caplacizumab (Cablivi®) vermarktet wird, allen Patienten/Pflegekräften, von denen zu erwarten ist, dass sie Caplacizumab (Cablivi®) anwenden, die Caplacizumab (Cablivi®) Patienten-Informationskarte ausgehändigt wird, die folgendes Hauptanliegen vermittelt:

- 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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen; d.h. die oben beschriebenen Anforderungen treffen auch auf diese Patientenpopulation zu.

Eine Übersicht der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen ist in Tabelle 1-20 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Auflistung der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen

Kategorie	Bedenken
Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutungen</li> </ul>
Wichtige potentielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen</li> </ul>
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Anwendung bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung</li> <li>• Langzeitexposition, einschließlich der Induktion einer Immunreaktion</li> </ul>

## Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

- Hinweise in den Fachinformation
- Hinweise in den Gebrauchsinformation
- Rechtsstatus: unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verordnung

## Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Patienten-Informationskarte

## Zusätzliche Maßnahmen zur Pharmakovigilanz

- ALX0681-C302: Langzeit-HERCULES-Follow-up-Studie: Sammelt alle Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, die während der Studie auftreten, einschließlich solcher, die bei einer Nachbehandlung auftreten
- ALX0681-C302: Langzeit-HERCULES-Follow-up-Studie: Entwickelt, um Daten über langfristige (3 Jahre) Sicherheit zu sammeln