

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

Caplacizumab (Cablivi[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
(aTTP)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Begriffsdefinitionen	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die Anzahl der aTTP Rezidive in einer deutschen Kohorte - Universitätsklinik Mainz (26)	16
Tabelle 3-2: Leitlinie des britischen Komitees für Standards in der Hämatologie und der britischen Gesellschaft für Hämatologie zur Behandlung der aTTP (2)	23
Tabelle 3-3: Akute aTTP Episoden und Behandlung - Universitätsklinik Mainz (26).....	24
Tabelle 3-4: Europäische Veröffentlichungen zu aTTP Fällen (akuten Episoden)	26
Tabelle 3-5: Anzahl der Krankenhausfälle für die ICD-10-Codes M31.1 und D59.3, nach Hauptdiagnose (HD), Nebendiagnose (ND), Jahr und Alter (Gesamt / 18+)	27
Tabelle 3-6: Anteil der aTTP Fälle bezogen auf alle ICD-10 M31.1 und ICD-10 D59.3 KH-Fälle je Krankenhaus (2014-2017) (Eigene Erhebung (66)).....	28
Tabelle 3-7: Ergebnisse logistische Regression: Anteil der aTTP Fälle zur Abschätzung der Anzahl der akuten aTTP Fälle in Deutschland (Eigene Berechnungen (66))	29
Tabelle 3-8: Ergebnisse der retrospektiven epidemiologischen Erhebung für aTTP Patienten – Hochrechnung der Anzahl akuter aTTP Fälle (Eigene Berechnungen (66))	29
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	52
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53
Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53

Tabelle 3-20: Übersicht der Jahrestherapiekosten (insgesamt) für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der vom Hersteller erwarteten Versorgungsanteile.....	55
Tabelle 3-21: Auflistung der Nebenwirkungen gemäß MedDRA und Häufigkeitskategorien	65
Tabelle 3-22: Auflistung der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen.....	68
Tabelle 3-23: Wichtige identifizierte Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan.....	68
Tabelle 3-24: Wichtige potentielle Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan.....	69
Tabelle 3-25: Fehlende Informationen in Bezug auf Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan.....	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (eigene Darstellung)	18
Abbildung 2: Langzeit-Morbidität bei aTTP Patienten (24)	19
Abbildung 3: Aktuelle Behandlung bei aTTP (eigene Darstellung)	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAMTS13	A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-type -1-motif, member 13
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
(a)TTP	(erworbene) thrombotische thrombozytopenische Purpura [(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; Moschcowitz-Syndrom]
CKD	chronische Nierenerkrankung; (chronic kidney disease)
DDD	Defined Daily Dose
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen; (Diagnosis Related Group)
EPAR	European Public Assessment Report
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
HERCULES	ALX0681-C301 - Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - NCT02553317
HD	Hauptdiagnose
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
ND	Nebendiagnose
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PA	Plasmaaustausch
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
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
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
ULvWF	Ultralanger von-Willebrand-Faktor
VerfO	Verfahrensordnung
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begriffsdefinitionen

Begriff	Definition
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“).
(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>

Begriff	Definition
(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>
(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>

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die aktuelle Behandlung von Patienten, die an der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP; von engl. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*) 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 12. Oktober 2017 fand ein Beratungsgespräch gem. §8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (1) zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und dem G-BA statt. In der finalen Niederschrift (2017-B-146) (2) bestätigte der G-BA die Besonderheit des Orphan Drug Status gemäß der Verfahrensordnung wie folgt: „Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 GBV V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit einem Umsatz unter 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel §5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“

Dementsprechend erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab (Cablivi®) auf Grundlage folgender Zulassungsstudien:

- Studie 1: ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (3, 4)
- Studie 2: ALX0681-C301 (HERCULES) (5)

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 Folgendes festgelegt:

- Gerinnungsaktives Plasma vom Menschen, unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Die aktuelle Behandlung von Patienten mit aTTP wird im Folgenden näher erläutert.

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% (6). Akute aTTP Episoden haben, trotz der derzeit verfügbaren Behandlung, eine akute Mortalität von bis zu 20% (7-10), wobei die meisten Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten (6, 7). Es ist wichtig, die Bildung pathologischer mikrovaskulärer Thrombosen so schnell wie möglich zu stoppen, um eine frühe Mortalität oder thrombotische Komplikationen zu verhindern (11-13).

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.

Gemäß der Fachinformation (14) wird Caplacizumab (Cablivi®) zur Behandlung von Erwachsenen, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet. Zum Zeitpunkt des G-BA-Beratungsgesprächs (2) war Plasmapherese (Plasmaaustausch) und Immunsuppression noch nicht Teil der Spezifizierung des „Anwendungsgebiets“ der Fachinformation. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass diese Änderung, die im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens erfolgte, keinen Einfluss auf die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Plasmaaustausch) hat.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen zum G-BA Beratungsgespräch wurden der entsprechenden finalen Niederschrift entnommen. Informationen zur derzeitigen aTTP Behandlung, wurden wissenschaftlichen Publikationen und evidenzbasierten Leitlinien entnommen. Informationen zum Krankheitsgebiet und zur Behandlung mit Caplacizumab (Cablivi®) beruhen auf wissenschaftlichen Publikationen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist (=Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V) 2017 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>]; (last access: 17.05.2018).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-146. 2017.
3. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22.
4. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knoebl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1448-52.

5. Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, editors. Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 59th Annual Meeting of the American Association of Hematology (ASH) - LBA-1; 2017; San Diego, USA.
6. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AA. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion*. 2016;56(6):1451-8.
7. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*. 2012;97(8):1181-6.
8. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;25;115(8):1500-11.
9. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013;122(12):2023-9.
10. Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2015;13((suppl 1)):S216-S22.
11. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-35.
12. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol*. 1995;70(6):319-23.
13. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292-9.
14. European Medicine Agency (EMA). Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018). [Date accessed: 25.09.2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004426/WC500255071.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) (1) kommt in zwei Formen vor: als erbliche TTP (Upshaw-Schulman Syndrom) und als erworbene Form der TTP (aTTP von englisch *aquired* TTP; Moschcowitz-Syndrom) (2, 3).

Die aTTP ist eine sehr seltene („ultra orphan“) Krankheit (4) mit einem berichteten jährlichen Auftreten von 1,5 bis 6 Fällen pro eine Million Einwohner in Europa (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 (7, 8); 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 (9), da unter anderem auch eine Schwangerschaft ein Auslöser einer aTTP Manifestation sein kann (10).

Unbehandelt beträgt die Sterblichkeit bis zu 90% (11) und trotz der momentan verfügbaren Therapien, Plasmaaustausch und Immunsuppression, liegt die akute Mortalität immer noch bei bis zu 20% (12-15), wobei die meisten Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten (11, 12).

Des Weiteren sprechen ungefähr 17% dieser Patientenpopulation nicht auf die derzeit verfügbare Behandlung an (16). Eine solche Therapierefraktärität ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate von bis zu 40% verbunden (16, 17), da diese Patienten anhaltend den Risiken der Bildung mikrovaskulärer Thromben und somit dem Risiko der Organschädigung ausgesetzt sind.

Charakteristisch für die aTTP ist die Akkumulation von ultralangen von-Willebrand-Faktor Multimeren (ULvWF), an die sich Thrombozyten binden und somit deren Aggregation einleiten. Die so entstehenden mikrovaskulären Thromben können bei akuten aTTP-Episoden zu schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt mit daraus resultierender kognitiver Beeinträchtigung (18-22), myokardialer Funktionsstörung

und Nierenerkrankung (14, 22-25) führen, wobei das gesamte Organsystem betroffen sein kann, und die Folgen der aTTP somit nicht auf Gehirn, Herz und Nieren beschränkt sind (2)

Zusätzlich zu den akuten Risiken der Erkrankung unterliegen Patienten, die eine aTTP Episode erfahren haben, dem Risiko für aTTP Rezidive. Diese Patienten erleiden im Falle eines aTTP Rezidivs somit eine neue akute aTTP Episode, die eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine sofortige Behandlung erfordert, um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu reduzieren. In der Fachliteratur werden Rezidivraten zwischen 10-84% berichtet (2, 26), wobei die höheren Rezidivraten eher in Studien mit einem längeren Nachbetrachtungszeitraum beobachtet wurden (23, 26, 27). In einer deutschen Kohorte (Uniklinikum Mainz) wurden, in einer Langzeitbeobachtung (\approx 253 Patientenjahre) bei 21 Patienten, insgesamt 103 aTTP Episoden berichtet (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht über die Anzahl der aTTP Rezidive in einer deutschen Kohorte - Universitätsklinik Mainz (26)

Patientencharakteristika (n=21 aTTP Patienten)		
Alter (in Jahren) erste akute aTTP Episode		25,5* (12–53)
Gesamtzahl akuter aTTP Episoden		103
Anzahl Rezidive n%	0	2 (9,5%)
	1	5 (23,8%)
	2	2 (9,5%)
	3	4 (19,0%)
	4 und mehr	8 (38,0%)
	Maximum (pro Patient)	12
	Durchschnitt	4,8
Geschlecht (n)	Weiblich	16
	Männlich	5

*Durchschnitt; reproduziert von Falter et al. 2013 (26)

Auf Basis dieser Daten (103 Episoden bei 21 Patienten; davon 82 Rezidive in einem Zeitraum von \approx 253 Patientenjahren) wurde von den Autoren ein Rückfallrisiko von 2,6% pro Monat und entsprechend 31,2% je Jahr berechnet (26). Üblicherweise treten Rezidive innerhalb von 1-2 Jahren auf (13), wurden aber auch bis zu 30 Jahre nach der ersten Episode berichtet (23, 26-29). Patienten, die eine erstmalige Episode einer aTTP erlitten haben, unterliegen somit dem lebenslangen Risiko, ein aTTP Rezidiv zu erfahren, was zu allen oben beschriebenen Komplikationen einer akuten aTTP Episode führen kann.

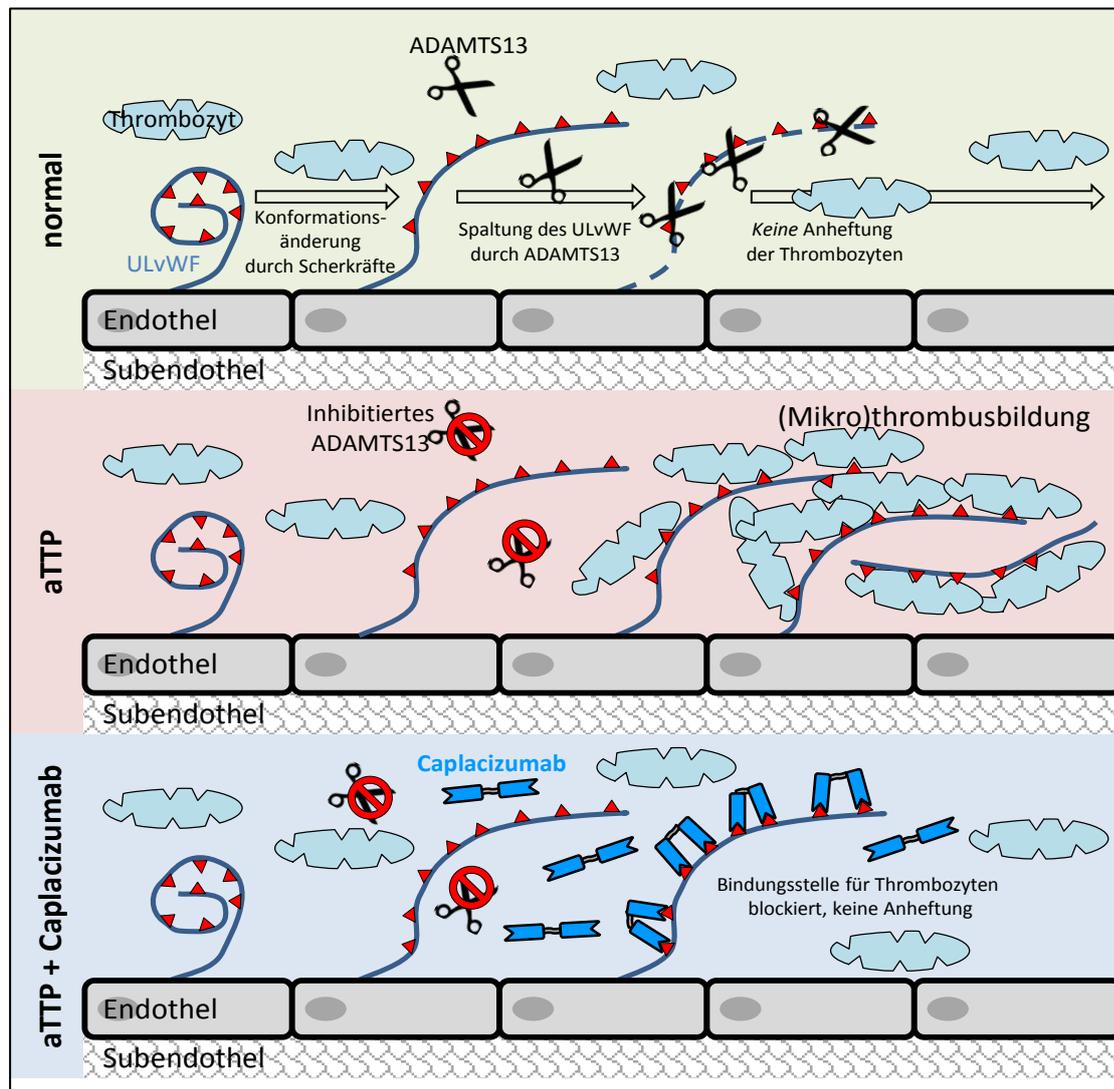
Die erworbene Form der TTP oder akute idiopathische TTP ist die häufigste Form der TTP (95%) und wird durch inhibitorische Autoantikörper gegen das von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltende Enzym ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-type -1-motif, member 13) verursacht (2, 30-34).

Der vWF, ein Schlüsselprotein der Hämostase, ist ein adhäsives, multimeres Plasmaglykoprotein, welches eine Schlüsselrolle bei der Anheftung von Thrombozyten bei vaskulären Verletzungen erfüllt. Mehr als 90% der zirkulierenden vWF werden von Endothelzellen exprimiert und als ULvWF-Multimere in den Blutkreislauf abgegeben. ULvWF-Multimere existieren in einer globulären und einer eher fadenförmigen, flexiblen Konformation. Diese entsteht unter hohen Scherkräften in der Regel in Arteriolen und Kapillaren. In aufgefalteten ULvWF-Multimeren ist die Thrombozyten-bindende A1-Domäne freigelegt und somit zugänglich und in der Lage, spontan an den Glykoprotein Ib-Rezeptor auf der Thrombozytenzellmembran zu binden (35, 36).

Bei gesunden Individuen werden ULvWF-Multimere rasch durch die vWF-spaltende Protease ADAMTS13 in kleinere Multimere gespalten. Dies verhindert eine ULvWF-Wechselwirkung mit Thrombozyten und begrenzt das Thrombuswachstum. Bei Patienten mit aTTP ist die Spaltung von ULvWF-Multimeren durch ADAMTS13 aufgrund von Autoantikörpern beeinträchtigt, was zur Persistenz der zugänglichen A1-Domäne des ULvWF führt. Als Konsequenz bilden Thrombozyten-Stränge mikrovaskuläre Blutgerinnsel in Blutgefäßen mit hohen Scherkräften, in der Regel in Arteriolen und Kapillaren (35, 36).

Caplacizumab bindet im Bereich der A1-Domäne des vWF und hemmt somit die Interaktion zwischen vWF und Thrombozyten. So verhindert Caplacizumab die für die aTTP charakteristische Bildung von Thrombozytensträngen, die andernfalls zur Thrombozytenaggregation in den kleinen Gefäßen und Kapillaren mit lokaler Ischämie und Thrombozytenverbrauch führen würden (siehe Abbildung 1) (35, 36).

Die Wechselwirkung von Caplacizumab mit vWF ist hochspezifisch und die Bindung des Nanobodies an die vWF-A1-Domäne beeinflusst nicht die Fähigkeit des vWF, mit dem Gerinnungsfaktor VIII zu interagieren, für den der vWF eine wichtige Trägerfunktion hat. In ähnlicher Weise beeinflusst die selektive Bindung von Caplacizumab nicht die Fähigkeit des vWF, mit fibrillären Kollagenen oder Kollagen VI zu interagieren. Der Nanobody zeigt keine Kreuzreaktion mit menschlichen Blutzellen oder Thrombozyten und beeinflusst die Aktivität der vWF-spaltenden Protease ADAMTS13 nicht. Aufgrund dieser hohen Spezifität sind Off-Target-Effekte nicht zu erwarten und wurden in klinischen Studien nicht beobachtet (35, 36).



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 mikrovaskuläre Thromben entstehen. Caplacizumab bindet an die Thrombozytenbindungsstellen am ULvWF und blockiert so die Anheftung der Thrombozyten, wodurch die Bildung von Thromben gehemmt wird.

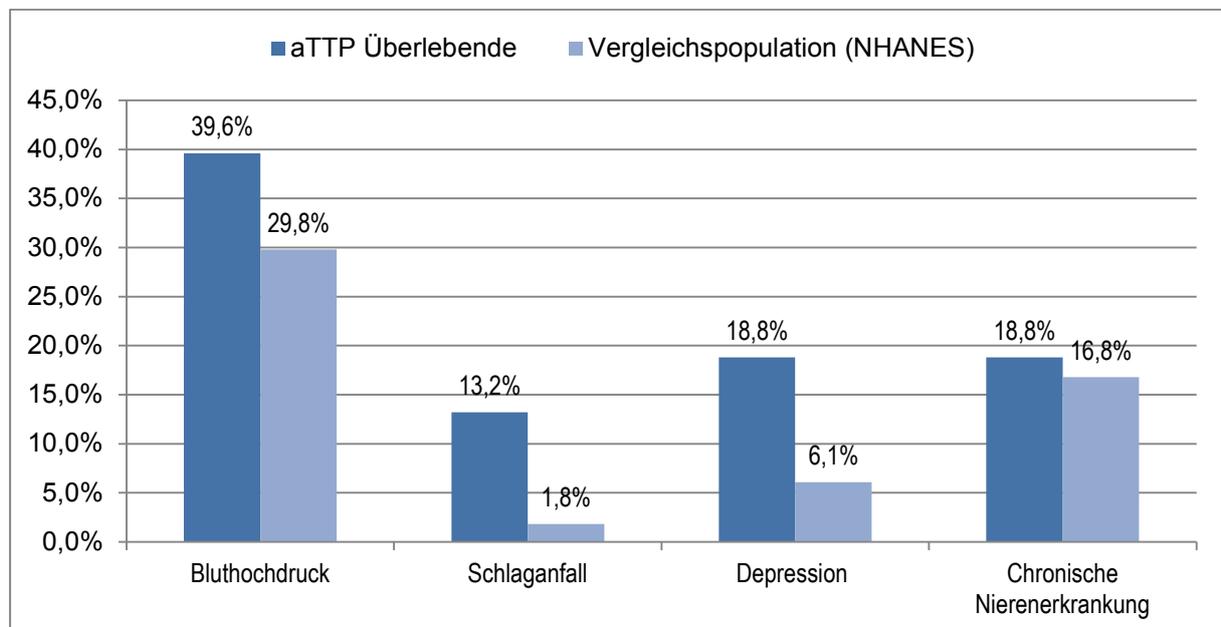
Abbildung 1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (eigene Darstellung)

Die Symptome einer aTTP sind unspezifisch und können verschiedenste Organsysteme betreffen (2). Patienten erleben häufig ein unspezifisches Prodrom, welches ca. eine Woche vor der Diagnose auftritt (32). Etwa die Hälfte der Patienten mit aTTP zeigen neurologische Auffälligkeiten (10, 32). Diese Auffälligkeiten können entweder schwerwiegend (z. B. Koma, fokale Anomalien, Schlaganfall oder Krampfanfälle) oder schwach (z.B. Kopfschmerzen,

Verwirrung) ausgeprägt sein (18, 32). Kardiologische Symptome wie arterielle Hypertonie werden ebenso beobachtet wie Nierenfunktionsstörungen (14). Symptome des Verdauungsapparates treten bei etwa der Hälfte der Patienten auf (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen). Unspezifische Schwäche (37), Blutungen (z.B. Menorrhagie, Purpura, Ekchymose), und Fieber können ebenfalls auftreten (32).

Neben akuten ischämischen Ereignissen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und akuter Nierenschädigung deuten klinische Erfahrungen und kleine Kohorten-Studien auf mittel- und langfristige Effekte auftretender mikrovaskulärer Thromben hin. Hierbei wurde eine Assoziation zwischen der aTTP und lang andauernden oder persistenten Beeinträchtigungen von Herz-, Hirn- und Nierenfunktion untersucht (23).

In der retrospektiven Kohortenstudie von Chaturvedi et al. (n=100 Patienten) waren die Prävalenzen einer Hypertonie (39,6% vs. 29,8%), eines Schlaganfalls (13,2% vs. 1,8%) und einer Depression, die eine pharmakologische Behandlung erforderte (18,8% vs. 6,1%), für aTTP-Überlebende im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Population signifikant höher ($p < 0,05$) (24). Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung (CKD) unterscheidet sich nicht zwischen aTTP-Überlebenden und der allgemeinen Bevölkerung (siehe Abbildung 2) (24).



NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey

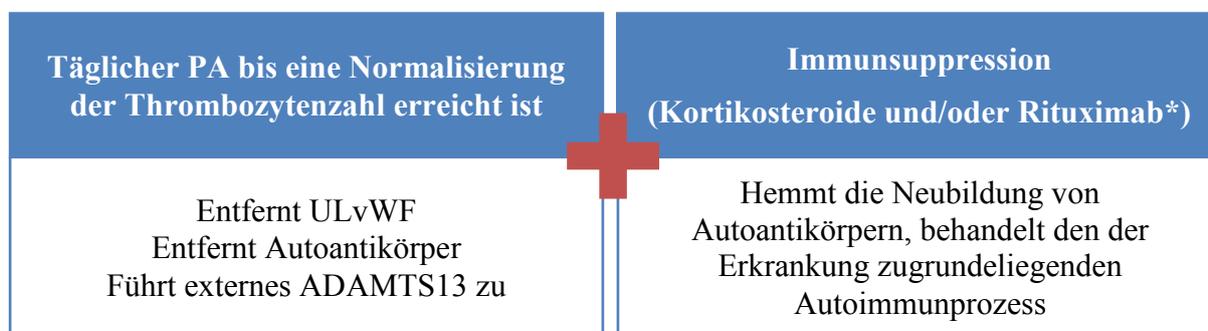
Abbildung 2: Langzeit-Morbidität bei aTTP Patienten (24)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Notwendigkeit einer sofortigen speziellen Behandlung

Patienten mit einer aTTP benötigen eine sofortige, spezielle Behandlung; eine Verzögerung des Behandlungsbeginns führt zu einer akut lebensbedrohlichen Situation. aTTP-Episoden haben auch mit derzeit aktueller Therapie eine Mortalität von bis zu 20% (12-15); die meisten Todesfälle treten innerhalb der ersten 30 Tagen nach der Diagnose der Erkrankung auf (11, 12). Hauptziel der Therapie ist es, die Bildung pathologischer mikrovaskulärer Thrombosen so schnell wie möglich zu stoppen bzw. idealer Weise sogar zu verhindern, um die frühe Mortalität sowie thromboembolische Komplikationen zu verhindern (2, 38, 39). Die aktuelle Behandlung in Deutschland (siehe Abbildung 3) besteht in der Regel aus täglichem Plasmaaustausch (PA) in Kombination mit Immunsuppression (z.B. Kortikosteroide und/oder Rituximab, das in dieser Indikation außerhalb seiner Zulassung eingesetzt wird)(40), welche auf die Kontrolle der zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse abzielt (1, 2, 5, 26, 41).



PA = Plasmaaustausch; ULvWF = ultralanger von Willebrand Faktor; *nicht zugelassen für aTTP

Abbildung 3: Aktuelle Behandlung bei aTTP (eigene Darstellung)

Akute aTTP Mortalität von 10-20% trotz derzeit verfügbarer Behandlungsoptionen

Vor der Verfügbarkeit der Behandlung mit PA war TTP mit einer extrem hohen Mortalität verbunden (ca. 90%) (11). Die Verfügbarkeit des PA hat die akute Mortalität deutlich verbessert (akute Mortalität 10-20%) (12-15). Trotz eines besseren Verständnisses der Pathogenese der Krankheit und der Verwendung neuer Immunsuppressiva konnte die Mortalität bisher nicht weiter verbessert werden (12, 13, 42-44). Die mediane Zeit von der

Einweisung ins Krankenhaus bis zum Eintritt des Todes liegt bei den Patienten, die an der aTTP versterben, bei 9 Tagen (11), wobei die meisten dieser Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten (11, 12). Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, die akute aTTP Mortalität weiter zu reduzieren, wobei gerade in der ersten Phase der Erkrankung ein erhöhtes Risiko zu versterben besteht.

Therapierefraktärität und aTTP Rezidiv

Des Weiteren sprechen ungefähr 17% dieser Patientenpopulation nicht auf die derzeit verfügbare Behandlung an (16). Eine solche Therapierefraktärität ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate von bis zu 40% verbunden (16, 17). 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 (45). Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, die Häufigkeit der aTTP Rezidive zu reduzieren.

Wirkmechanismus von Caplacizumab (Cablivi®)

Caplacizumab hat gegenüber Plasmaaustausch und Immunsuppression einen anderen Wirkmechanismus und wirkt dabei auf verschiedene Aspekte der komplexen Pathophysiologie, die für aTTP-Episoden charakteristisch sind. Im Gegensatz zu allen aktuellen Therapien für aTTP hemmt Caplacizumab die Thrombozytenadhäsion an den ULvWF unmittelbar und direkt und verhindert so die Bildung von mikrovaskulären Thromben, die bei der aTTP die schwere Thrombozytopenie verursachen. Die Bildung der mikrovaskulären Thromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten assoziierten akuten Komplikationen von aTTP (einschließlich akuter Mortalität) sowie mittel- und langfristiger Morbidität. Der unmittelbare Wirkungseintritt von Caplacizumab schützt die Patienten vor weiteren Manifestationen der Erkrankung, während sich der zugrundeliegende Erkrankungsprozess auflöst. Im Gegensatz dazu zeigen Plasmaaustausch und Immunsuppression einen verzögerten Wirkungseintritt, der dazu führt, dass Patienten während der akuten Phase einer aTTP-Episode länger den Risiken der Bildung mikrovaskulärer Thromben ausgesetzt werden (3, 32).

Das Blockieren der ULvWF-Thrombozyten-Wechselwirkung führt zu einer schnelleren Normalisierung der Thrombozytenzahlen und folglich zu einer Verringerung der erforderlichen Anzahl von Tagen unter Plasmaaustausch, wodurch die Liegedauer im Krankenhaus signifikant verkürzt wird. Durch Vorbeugung der Mikrothrombenbildung/-Expansion reduziert Caplacizumab das Risiko schwerer thromboembolischer

Komplikationen, die mit aTTP assoziiert sind, senkt den Anteil therapierefraktärer Patienten und die Inzidenz von Rezidiven (33, 46, 47).

Bewertung des Paul-Ehrlich-Instituts

Caplacizumab wurde zur Behandlung von aTTP Episoden am 26.07.2018 in die Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts aufgenommen (48). 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 (49, 50).

Aktuelle Behandlungsoptionen

Die aktuelle Behandlung von aTTP Patienten in Deutschland basiert auf dem täglichen Plasmaaustausch in Kombination mit Immunsuppression, welche auf die Kontrolle der zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse abzielt (1, 2, 5, 26, 41).

Plasmaaustausch ist der Prozess, bei dem das Blutplasma eines Patienten durch Apherese entfernt und durch Spenderplasma ersetzt wird. Obwohl der spezifische Wirkmechanismus des Plasmaaustausches bei der Behandlung der aTTP noch nicht im Detail untersucht wurde, wird davon ausgegangen, dass der Plasmaaustausch ungebundenen ULvWF und die zirkulierenden Antikörper gegen ADAMTS13 entfernt und so die Konzentration dieses Enzyms im Blutplasma erhöht. Mit dem Plasmaaustausch sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Erstvorstellung begonnen werden, da jede Verzögerung die Ansprechwahrscheinlichkeit auf diese Therapie reduziert (2, 38). Demnach wird in der klinischen Praxis bereits mit einem Plasmaaustausch begonnen, wenn bei Patienten die rein klinische Diagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie gestellt wurde (32, 40). Der Plasmaaustausch wird von der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich (Zusatzentgelt 36) (51) für aTTP-Patienten erstattet.

Mit immunsuppressiver Behandlung, die einen elementaren Faktor zur Behandlung des der aTTP zu Grunde liegenden Autoimmunprozesses darstellt, können dauerhafte Remissionen schneller erreicht werden als mit Plasmaaustausch allein (52). Immunsuppressiva werden in der Regel als Ergänzung zum Plasmaaustausch während der initialen Behandlung von aTTP verabreicht und werden für einen Zeitraum von 1-2 Wochen nach dem Absetzen des Plasmaaustausch aufrechterhalten (2, 52). Abhängig von den Präferenzen des Arztes werden zumeist intravenöses Methylprednisolon oder orales Prednisolon verabreicht.

In Deutschland existiert keine evidenzbasierte Leitlinie zur Behandlung der aTTP. Nach einer englischen evidenzbasierten aTTP Therapieleitlinie (2) werden PA (Evidenzgrad 1B) und Immunsuppressiva (Evidenzgrad 1B) empfohlen (siehe Tabelle 3-2), was auch von einer japanischen evidenzbasierten Leitlinie bestätigt wird (1).

Tabelle 3-2: Leitlinie des britischen Komitees für Standards in der Hämatologie und der britischen Gesellschaft für Hämatologie zur Behandlung der aTTP (2)

Behandlung der akuten aTTP
<ol style="list-style-type: none"> 1. PA sollte mit dem 1,5 fachen Plasmavolumenaustausch mit S/D-Plasma (im Solvent-Detergent – Verfahren hergestellt) in allen Altersgruppen gestartet und täglich überprüft werden (Evidenzgrad 1B) 2. Das Volumen des Austausches kann auf das einfache Plasmavolumen reduziert werden, wenn sich der klinische Zustand und die Labor-Testergebnisse stabilisieren (Evidenzgrad 2C) 3. Die Intensivierung der Häufigkeit und / oder des Volumens des PA-Verfahrens sollte in lebensbedrohlichen Fällen in Betracht gezogen werden (Evidenzgrad 2B) 4. Täglicher PA sollte für ≥ 2 Tage nach einem Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 150 \times 10^9 / L$ fortgesetzt und dann gestoppt werden (Evidenzgrad 2B).
Zusätzliche Therapie der aTTP – Kortikosteroide
Intravenöses tägliches Methylprednisolon (z. B. 1 g / Tag für 3 aufeinanderfolgende Tage – Erwachsenen-Dosis) oder hochdosiertes orales Prednisolon (z. B. 1 mg / kg / Tag) sollte in Betracht gezogen werden (Evidenzgrad 1B)
Zusätzliche Therapie der aTTP – Rituximab
Patienten mit refraktärem oder rezidivierender immunvermittelter aTTP sollte Rituximab angeboten werden (Evidenzgrad 1B)

PA=Plasmaaustausch; Erläuterung zum Evidenzgrad: Stärke der Empfehlung: starke Empfehlung, die Empfehlung kann für die meisten Patienten angewendet werden=1; schwache Empfehlung, der Empfehlung können Kliniker folgen, die Nutzen und Risiko abgewogen haben=2. Evidenztyp: hohe Evidenz = A, mäßige Evidenz = B, niedrige Evidenz = C, sehr niedrige Evidenz = D.

Caplacizumab wird zusätzlich zur derzeitigen Standardtherapie Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht, die auf die Kontrolle der zugrunde liegenden Autoimmunprozesse ausgerichtet ist.

G-BA Beratungsgespräch

Der G-BA teilte im Beratungsgespräch am 12. Oktober 2017 (finale Niederschrift 2017-B-146) (53) mit, dass Kortikosteroide im vorliegenden Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis zwar verabreicht werden, der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden gegenüber dem alleinigen Plasmaaustausch jedoch nicht eindeutig belegt sei, so dass G-BA-seitig der Wunsch geäußert wurde, die Kortikosteroid-Gabe innerhalb der Caplacizumab-Studien im Dossier zu begründen.

Der Ausgangspunkt der aTTP ist die immunologisch bedingte Hemmung der ADAMTS13-Aktivität. Der therapeutische Plasmaaustausch reduziert zwar in der Akutphase u.a. temporär die Konzentration entsprechender Antikörper im Blut des Patienten, beendet jedoch weder deren Neusynthese noch beseitigt er die für die Immunreaktion verantwortlichen Zellen. Auch wenn historisch betrachtet der Einsatz von Kortikosteroiden in der Therapie der aTTP in Unkenntnis der pathophysiologischen Zusammenhänge begonnen wurde, ist es auch mit dem

heutigen Wissen plausibel entsprechende Substanzen – Kortikosteroide und (außerhalb der Zulassung) ggf. auch Rituximab – in der Therapie der aTTP einzusetzen, auch wenn die Datenlage aus Studien (54-57)) – wie G-BA-seitig zutreffend angemerkt - noch Optimierungspotential aufweist.

Dieses therapeutische Vorgehen – Plasmaaustausch und Immunsuppression – entspricht der üblichen Behandlungspraxis und hat auch Eingang in evidenzbasierte klinische Leitlinien gefunden; der Grad der Evidenz und der damit verbundenen Empfehlung wird von evidenzbasierten Leitlinien als 1B klassifiziert (1, 2).

Auch in Deutschland, z.B. in der Universitätsklinik Mainz, einem der deutschen Hauptzentren bei der ambulanten Behandlung der aTTP, wird die Kombination aus PA und Kortikosteroiden standardmäßig verabreicht. Dies zeigt sich in einer publizierten Auswertung einer im Universitätsklinikum Mainz behandelten aTTP Patientenkohorte (26). Die in Tabelle 3-3 dargestellten 21 aTTP Patienten wurden über eine Dauer von 103 akuten aTTP Episoden über eine Zeitspanne von 30 Jahren beobachtet. Gemäß den Autoren erfolgte bei allen 21 Patienten eine Immunsuppression, bei 20 Patienten durch eine Kortikosteroidgabe.

Tabelle 3-3: Akute aTTP Episoden und Behandlung - Universitätsklinik Mainz (26)

Patient	Akute aTTP Episode				Behandlung	
	Erste	Letzte	Anzahl (gesamt)	Zeitraum	PA	Immunsuppressiva
1	1982	2012	8	30 Jahre	ja	Cortison
2	2003	2004	3	9 Jahre	ja	Cortison
3	2004	2012	7	8 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
4	2008		1	4 Jahre	ja	Cortison
5	2006	2012	7	6 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
6	1992	2012	8	20 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
7	2005	2008	2	7 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
8	2000	2012	4	12 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
9	1994	2011	9	18 Jahre	ja	Cortison
10	1997	2012	12	15 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
11	2008	2012	2	4 Jahre	nein	Cortison, Rituximab
12	1997	2009	4	15 Jahre	ja	Cortison, Rituximab, Azathioprin
13	1993	2004	2	19 Jahre	ja	Cortison
14	1990	1992	4	22 Jahre	ja	Cortison
15	2002	2010	9	10 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
16	2010	2011	2	2 Jahre	nein	Cortison
17	1983	2012	9	29 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
18	1996	2012	4	16 Jahre	ja	Cortison,
19	2012	2012	3	1 Jahr	ja	Rituximab
20	2008	2010	2	4 Jahre	ja	Cortison, Rituximab
21	2010		1	2 Jahre	ja	Cortison

Reproduziert von Falter et al. 2013 (26); PA = Plasmaaustausch

Zusammenfassend bildet eine immunsuppressive Therapie bei aTTP als Ergänzung zum Plasmaaustausch den derzeitigen Behandlungsstandard in der klinischen Praxis in Deutschland ab. Diese Behandlungspraxis ist durch die Notwendigkeit der Kontrolle des zugrundeliegenden Autoimmunprozesses der aTTP, sowie auf die mögliche Vermeidung unerheblicher und erheblicher Komplikationen von Plasmaaustausch allein begründet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die aTTP ist eine sehr seltene („ultra orphan“) Krankheit mit einem berichteten jährlichen Auftreten von 1,5 bis 6 Fällen (akuten Episoden) pro eine Million Einwohner in Europa (berichtet in französischen (5) und britischen Studien (3, 6) – siehe Tabelle 3-4). Die aTTP, eine lebensbedrohliche, autoimmun-vermittelte Blutgerinnungsstörung, betrifft vor allem junge Erwachsene im mittleren Alter zwischen 36 und 44 Jahren, die ansonsten gesund sind (7, 8); es handelt sich daher vorwiegend um erwerbstätige Erwachsene, potentielle Eltern, die noch Kleinkinder / Kinder oder Jugendliche versorgen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer; 54–77% der aTTP Patienten sind gemäß internationalen Registern weiblich (9), da auch eine Schwangerschaft ein Auslöser einer aTTP Manifestation sein kann (10).

Tabelle 3-4: Europäische Veröffentlichungen zu aTTP Fällen (akuten Episoden)

Land	Quelle	Erkrankung	Inzidenz (pro Millionen / Jahr)*	Zeitraum der Datenerfassung	Referenz
Frankreich	Nationales Register für thrombotische Mikroangiopathien	aTTP	1,5 (Ersterkrankungen)	1999–2013	Veyradier, 2015 (5)
Vereinigtes Königreich	Süd-Ost England Register / UK TTP Register	aTTP	6,0 (Ersterkrankungen und Rezidive)	2002–2006	Scully <i>et al.</i> , 2008 (3), Hassan <i>et al.</i> , 2015 (6)

UK = Vereinigtes Königreich; *entspricht der Inzidenz der akuten aTTP Episoden und enthält somit akute aTTP Ersterkrankungen und akute aTTP Rezidive; bitte siehe auch Ausführungen in der Tabelle „Begriffsdefinitionen“ am Anfang des Dokumentes

Es wurde eine gezielte Literatursuche durchgeführt, die zeigte, dass in der veröffentlichten Fachliteratur deutsche Inzidenz- und oder Prävalenzabschätzungen für aTTP fehlen. Die breite Spanne, die auf der Grundlage der europäischen Daten abgeschätzt werden kann, liegt bei Anwendung der jüngsten deutschen Bevölkerungsschätzungen (82,8 Millionen Einwohner (58)) zwischen 124 (1,5 pro eine Million Einwohner / Jahr) und 497 (6,0 pro eine Million Einwohner / Jahr) aTTP-Fällen pro Jahr.

Eine Abschätzung anhand des DRG-Systems ist nicht eindeutig möglich. Im deutschen DRG-System werden aTTP-Fälle in der Regel mit der ICD-10 M31.1 "Thrombotische Mikroangiopathie" kodiert; da diese ICD auch andere thrombotischen Mikroangiopathien umfasst (nicht nur aTTP) lässt sich der Anteil der aTTP Patienten auf Basis der vorhandenen Routinedaten nicht eindeutig bestimmen. Des Weiteren könnten einige aTTP-Fälle auch mit ICD-10 D59.3 "Hämolytisches Urämie-Syndrom" (HUS) kodiert worden sein. Dies hängt damit zusammen, dass aTTP und HUS vergleichbare klinische Symptome aufweisen und in der Regel innerhalb derselben DRG L72Z (Thrombotische Mikroangiopathie und hämolytisches Urämie-Syndrom) gruppiert werden; daher ist eine Spezifizierung der aTTP-Fälle innerhalb dieser Population erforderlich um eine verlässliche Fallzahlabeschätzung für Deutschland zu ermitteln.

Für die Hauptdiagnosen dieser ICD-10-Codes (M31.1 und D59.3) existiert eine verlässliche nationale Krankenhausdiagnosestatistik (59-61). Bei der Krankenhausdiagnosestatistik handelt es sich um eine jährliche Vollerhebung von Patienten und Patientinnen, die im Berichtsjahr aus der vollstationären Behandlung eines Krankenhauses entlassen wurden. Zur Abschätzung der Anzahl der Nebendiagnosen wurde auf Basis des InEK G-DRG Browsers

für den Zeitraum 2014-2016 (62-64) das Verhältnis zwischen Hautdiagnosen und Nebendiagnosen bestimmt (auf Basis der jeweiligen Fallzahlen der Hauptabteilungen) und auf die nationalen Hauptdiagnosedaten angewandt, um die Anzahl der Nebendiagnosen abzuschätzen. Diese Anzahl der Krankenhausfälle ist nach Jahr und Alter (18+ / Total) in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Anzahl der Krankenhausfälle für die ICD-10-Codes M31.1 und D59.3, nach Hauptdiagnose (HD), Nebendiagnose (ND), Jahr und Alter (Gesamt / 18+)

ICD-10 M31.1	Jahr 2016	Jahr 2015	Jahr 2014
M31.1 HD (Gesamt)	416	396	407
M31.1 HD (18+)	403	381	394
M31.1 ND (Gesamt)	397	471	352
M31.1 ND (18+)	384	453	341
ICD-10 D59.3	Jahr 2016	Jahr 2015	Jahr 2014
D59.3 HD (Gesamt)	467	488	431
D59.3 HD (18+)	263	295	251
D59.3 ND (Gesamt)	267	294	273
D59.3 ND (18+)	150	178	159

ICD-10 M31.1 "Thrombotische Mikroangiopathie", ICD-10 D59.3 "Hämolytisches Urämie-Syndrom", Alter 18+=Erwachsene Patienten; Gesamt=Kinder, Jugendliche und Erwachsene, HD = Hauptdiagnose, ND = Nebendiagnose

Um die tatsächlichen aTTP-Fälle zu bestimmen, die durch diese beiden ICD-Codes (M31.1 bzw. D59.3) kodiert wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer in acht deutschen Krankenhäusern eine retrospektive epidemiologische Datenerhebung durchgeführt. Zur Selektion der Krankenhäuser wurden die Diagnosedaten der Qualitätsberichte (in maschinenverwertbarer Form) (65) genutzt, um die 30 Krankenhäuser mit der höchsten Fallzahl an M31.1 Diagnosen aus den Jahren 2013, 2014 und 2015 zu identifizieren.

Alle 30 Krankenhäuser wurden angefragt an der Studie teilzunehmen – die acht unten abgebildeten Krankenhäuser haben, bis zur Fertigstellung des AMNOG Dossiers, an der Studie teilgenommen und entsprechend retrospektive Daten geliefert. Dabei wurde auf Krankenhausebene geprüft, welcher Anteil der Patienten mit der Diagnose M31.1 oder D59.3 nachweislich an einer aTTP erkrankt war. Dazu wurde folgende Definition der aTTP angewandt: ADAMTS-13-Level<10% oder Wiederaufnahme eines aTTP Patienten (ohne ADAMTS-13-Level Test) und/oder Krankenhausaufenthalt wurde durch den Studienarzt als akute aTTP Episode klassifiziert (z.B. bei Wiederaufnahme ohne ADAMTS-13-Level Test oder bei grenzwertigen Laborbefunden). Durch die Anwendung dieser aTTP Definition wurde ein konservativer Ansatz gewählt da andere mögliche Ansätze (z.B. ADAMTS-13-Level<10% [alleine]) zur Abschätzung einer niedrigeren aTTP Fallzahl führen würden.

Auf Basis dieser Daten wurde der Anteil der aTTP Fälle innerhalb der ICD-10 M31.1 und der D59.3 Diagnosen auf Krankenhausebene ermittelt. Anschließend wurde eine Aggregation aller verfügbaren Krankenhausdaten durchgeführt. Diese Daten sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Anteil der aTTP Fälle bezogen auf alle ICD-10 M31.1 und ICD-10 D59.3 KH-Fälle je Krankenhaus (2014-2017) (Eigene Erhebung (66))

Summe der Fälle (2014-2017)	M	HER	HL	BN	F	KI	GP	H	Gesamt
M31.1 HD	30	16	7	12	29	8	23	87	212
aTTP Fälle (n)	12	5	3	5	18	2	6	28*	79
aTTP Fälle (%)	40,0%	31,3%	42,9%	41,7%	62,1%	25,0%	26,1%	32,2%	37,3%
M31.1 ND	36	21	9	15	13	28	0	34	156
aTTP Fälle (n)	2	0	2	1	1	0	0	2*	8
aTTP Fälle (%)	5,6%	0%	22,2%	6,7%	7,7%	0,0%	0,0%	5,9%	5,1%
D59.3 HD	8	0	23	14	15	8	7	65	140
aTTP Fälle (n)	0	0	0	0	0	0	0	[1]*	0
aTTP Fälle (%)	0,0%	0%	0,0%						
D59.3 ND	29	1	9	10	29	10	0	4	92
aTTP Fälle (n)	0	0	0	0	0	0	0	[1]*	0
aTTP Fälle (%)	0,0%	0%	0,0%						
Gesamt Fälle (n)	103	38	48	51	86	54	30	190	600
aTTP Fälle (n)	14	5	5	6	19	2	6	30	87
aTTP Fälle (%)	13,6%	13,2%	10,4%	11,8%	22,1%	3,7%	20,0%	15,8%	14,5%
Gesamt aTTP (n)	14	5	5	6	19	2	6	30	87
aTTP Rezidive (n)	3	1	0	0	5	0	0	17	26
aTTP Rezidive (%)	21,4%	20,0%	0,0%	0,0%	26,3%	0,0%	0,0%	56,7%	29,9%

ICD-10 M31.1 "Thrombotische Mikroangiopathie", ICD-10 D59.3 "Hämolytisches Urämie-Syndrom", HD = Hauptdiagnose, ND = Nebendiagnose (ND); M = München = Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München; HER = Herne = Marienhospital Herne; HL = Lübeck = Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck; BN = Bonn = Universitätsklinikum Bonn; F = Frankfurt am Main = Universitätsklinikum Frankfurt; KI = Kiel = Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; GP = Göppingen = Alb Fils Kliniken GmbH; H = Hannover = Klinik für Nieren und Hochdruckerkrankungen; *In Hannover wurde jeweils ein aTTP Patient als D59.3 HD und einer als D59.3 ND kodiert; dies wurde durch den Studienarzt als Fehlkodierung identifiziert; um diese Patienten angemessen zu berücksichtigen wurde jeweils ein Patient zu den M31.1 HD und M31.1 ND klassifiziert und somit der korrekten ICD-10 Kodierung zugeordnet.

Die Gesamtergebnisse wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells, unter Einbeziehung der einzelnen Krankenhäuser als zufälliger Effekt (Random Effekt Modell) berechnet und der so ermittelte Anteil an akuten aTTP Fällen in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Ergebnisse logistische Regression: Anteil der aTTP Fälle zur Abschätzung der Anzahl der akuten aTTP Fälle in Deutschland (Eigene Berechnungen (66))

Anteil der akuten aTTP-Fälle	Mittelwert	Untere Grenze 95%KI	Obere Grenze 95%KI
M31.1 Hauptdiagnose (%)	37,26%	30,76%	43,77%
M31.1 Nebendiagnose (%)	5,13%	1,67%	8,59%
aTTP Rezidive (%) (in Relation zu allen aTTP Fällen)	29,89%	20,27%	39,50%

ICD-10 M31.1 "Thrombotische Mikroangiopathie", ICD-10 D59.3 "Hämolytisches Urämie-Syndrom", KI=Konfidenzintervall

Dieser ermittelte Anteil an aTTP Fällen bezogen auf die ICD-10 M31.1 als Hauptdiagnose und bezogen auf die ICD-10 M31.1 als Nebendiagnose wurde dann auf die nationalen Krankenhausdiagnosedaten (siehe Tabelle 3-5) übertragen, um die jährliche Anzahl akuter aTTP Episoden in Deutschland hochzurechnen.

Die Ergebnisse dieser gebundenen Hochrechnung sind in Tabelle 3-8 als absolute Fallzahlen für erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) dargestellt.

Tabelle 3-8: Ergebnisse der retrospektiven epidemiologischen Erhebung für aTTP Patienten – Hochrechnung der Anzahl akuter aTTP Fälle (Eigene Berechnungen (66))

Hochrechnung: Anzahl der akuten aTTP Fälle in Deutschland – Erwachsene	2016			2015			2014		
	MW	UG 95% KI	OG 95% KI	MW	UG 95% KI	OG 95% KI	MW	UG 95% KI	OG 95% KI
aTTP Fälle in M31.1 HD (18+)	150*	124	176	142	117	167	147	121	172
aTTP Fälle in M31.1 ND (18+)	20	6	33	23	8	39	17	6	29
Gesamt aTTP Fälle (18+)	170	130	209	165	125	206	164	127	201
aTTP (Ersterkrankungen) (18+)	119	104	126	116	100	125	115	101	122
aTTP (Rezidive) (18+)	51	26	83	49	25	81	49	26	79

*Beispielrechnung: 37,26% (Tabelle 3-7 M31.1 Hauptdiagnose (%)) x 403 Fälle (Tabelle 3-5 M31.1 HD (18+)) = 150,16 (gerundet = 150 Fälle), ICD-10 M31.1 "Thrombotische Mikroangiopathie", ICD-10 D59.3 "Hämolytisches Urämie-Syndrom", 18+=Erwachsene Patienten, MW=Mittelwert, UG 95%KI = Untere Grenze 95% Konfidenzintervall; OG 95%KI = Obere Grenze 95% Konfidenzintervall

Anhand der vorstehend beschriebenen Hochrechnung, basierend auf der selbst durchgeführten retrospektiven epidemiologischen Erhebung und der jüngsten vorliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistiken (Jahr 2016), wird die jährliche Fallzahl der akuten aTTP Episoden in Deutschland auf durchschnittlich 170 Fälle geschätzt (zwischen 130 und 209 akute aTTP Episoden, gemäß der unteren und oberen Grenze des 95% Konfidenzintervalls). Bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung in 2016 (69,1 Millionen Erwachsene; 82,5 Millionen Gesamtbevölkerung (67) minus 16,3% (68) Kinder und Jugendliche) ergibt sich eine Inzidenz akuter aTTP Episoden von 2,46 (zwischen 1,88 und 3,02) je einer Million Erwachsener pro Jahr. 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.

Bezogen auf die Ersterkrankungen ergibt sich eine Inzidenz akuter aTTP Episoden von 1,72 (zwischen 1,50 und 1,82) je einer Million Erwachsener pro Jahr; dies liegt im Bereich der im französischen aTTP Register ermittelten Fallzahl der Neuerkrankungen (1,5 / 1 Million Einwohner) (5).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zur Abschätzung der Änderung der Anzahl der akuten aTTP Episoden im Zeitverlauf lassen sich die Daten der obigen Hochrechnung zugrunde legen (Eigene Berechnung (66)). Danach wurden im Jahr 2014 164 aTTP Fälle, im Jahr 2015 165 aTTP Fälle und im Jahr 2016 170 aTTP Fälle ermittelt, wobei sich auf Basis dieser Mittelwerte und der in Tabelle 3-8 dargestellten Konfidenzintervalle (siehe Tabelle 3-8) kein Hinweis auf eine signifikante Veränderung der aTTP Fallzahl im Zeitverlauf ableiten lässt. Insofern ist auch für den kommenden 5-Jahres Zeitraum keine relevante Veränderung der aTTP Fallzahlen bzw. Patientenzahlen in Deutschland zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung

kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Caplacizumab (Cablivi®)	170 (130 bis 209)*	147 (112 bis 180)*

*akute aTTP Fälle pro Jahr = näherungsweise Abschätzung der aTTP Patientenzahl (Erklärung siehe unten); in den Klammern ist die untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls, basierend auf der oben beschriebenen Hochrechnung, dargestellt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß der derzeitig jüngsten deutschen Bevölkerungsschätzungen des Statistischen Bundesamtes hat Deutschland ca. 82,8 Millionen Einwohner (58); davon sind, laut aktueller Statistik des GKV-Spitzenverbandes, 71,4 Millionen GKV versichert (69); dies entspricht 86,2% der Gesamtbevölkerung. Wendet man diesen GKV-Versichertenanteil auf die Fallzahl akuter aTTP Episoden bei erwachsenen Patienten an [170 (130 bis 209) akute aTTP Episoden pro Jahr; Details siehe Kapitel 3.2.3], so ist in der GKV-Versichertenpopulation mit 147 (112 bis 180) akuten aTTP Episoden pro Jahr zu rechnen.

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 abgebildet ist, aber nicht die Zahl der betroffenen Patienten. Daher lässt sich 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 auch bei Patienten auftreten, die innerhalb des Bezugsjahres bereits eine Neuerkrankung aufgewiesen haben (vgl. Falter et al. 2013 (26)). Daher muss die vorstehend und in der Folge angegebene Fallzahl von im Mittel 147 als näherungsweise Abschätzung der Patientenzahl interpretiert werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Caplacizumab (Cablivi®)	Erwachsene Patienten mit einer akuten Episode der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP)	Erheblicher Zusatznutzen	147 (112 bis 180)*

*akute aTTP Fälle pro Jahr = näherungsweise Abschätzung der aTTP Patientenzahl (Erklärung siehe Abschnitt 3.2.4); in den Klammern ist die untere und obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls, basierend auf der oben beschriebenen Hochrechnung, dargestellt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch erheblichem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. In beiden randomisierten kontrollierten Caplacizumab-Studien (TITAN / ALX-0681-2.1/10 und HERCULES / ALX0681-C301) konnte aufgrund der kleinen Fallzahlen der sehr seltenen („ultra orphan“) Erkrankung aTTP keine Belege für Effektmodifikatoren ermittelt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation, erwachsene Patienten mit einer akuten Episode der erworbenen Form der aTTP, wird auf Basis der zwei RCTs als „erheblich“ bewertet.

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist in Modul 4 im Detail erläutert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden Informationen aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen und aus Informationszusammenstellungen des Herstellers verwendet (vgl. EMA Einreichungsunterlagen).

Zur Beschreibung der epidemiologischen Kennzahlen wurde eine orientierte Recherche durchgeführt, wodurch die europäischen Inzidenzdaten erhoben wurden. Für Deutschland wurde eine zielgerichtete Literatur- und Sekundärquellensuche durchgeführt.

Zur Abschätzung der aTTP Fallzahl in Deutschland wurden Daten aus der beschriebenen retrospektiven epidemiologischen Erhebung auf Krankenhausebene kombiniert mit Daten der vom statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellten Krankenhausdiagnosestatistik und den Daten des G-DRG Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK).

Zur Herleitung der Zielpopulation wurden relevante Kennzahlen des statistischen Bundesamtes (Einwohner in Deutschland) und des Bundesministeriums für Gesundheit (Anzahl GKV-Versicherte) genutzt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106(1):3-15.
2. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-35.

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. *Br J Haematol.* 2008;142(5):819-26.
4. European Medicine Agency (EMA). EMA orphan drug decision for caplacizumab. 2009.
5. Veyradier A, editor PTT: épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. *Compte rendu de la 8è réunion du CNR-MAT; 2015 10/16/2015; Paris2015.*
6. Hassan S, Westwood JP, Ellis D, Laing C, Mc GS, Benjamin S, et al. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br J Haematol.* 2015;171(5):830-5.
7. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1432-6.
8. Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology.* 2004;15(2):208-15.
9. Bennett CL, Djulbegovic B. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e210-e1.
10. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e237-e45.
11. 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.
12. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica.* 2012;97(8):1181-6.
13. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010;25;115(8):1500-11.
14. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2013;122(12):2023-9.
15. Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2015;13((suppl 1)):S216-S22.
16. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015;13(2):293-302.

17. Chemnitz JM, Uener J, Hallek M, Scheid C. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann Hematol.* 2010;89(10):1029-33.
18. Han B, Page EE, Stewart LM, Deford CC, Scott JG, Schwartz LH, et al. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2015;90(8):709-14.
19. Kennedy AS, Lewis QF, Scott JG, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Terrell DR, et al. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2009;49(6):1092-101.
20. Cataland SR, Scully MA, Paskavitz J, Maruff P, Witkoff L, Jin M, et al. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2011;86(1):87-9.
21. Chaturvedi S, Oluwole O, Cataland S, McCrae KR. Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2017;151:51-6.
22. Falter T, Schmitt V, Herold S, Weyer V, von Auer C, Wagner S, et al. Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2017;57(5):1152-62.
23. 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. *Am J Hematol.* 2016;91(6):623-30.
24. Chaturvedi S, Abbas H, McCrae KR. Increased morbidity during long-term follow-up of survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2015;90(10):E208.
25. 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.
26. Falter T, Alber KJ, Scharrer I. Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie.* 2013;33(2):113-20.
27. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood advances.* 2017;1(10):590-600.
28. Masias Castanon C, Wu H, McGookey M, Jay L, Wu H, Cataland SR, et al. No Major Differences in Outcomes Between the Initial and Relapse Episodes in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: The Experience from the Ohio State University Registry. *Blood.* 2016;128(22):2544.
29. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017.
30. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1585-94.
31. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(1):11-8.

32. Rajan SK. BMJ Best Practice "Thrombotic thrombocytopenic purpura", last updated: May 27, 2016: BMJ Publishing Group Limited; 2016 [Available from: <http://bestpractice.bmj.com>]; (last access: 01.06.2016).
33. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22.
34. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1578-84.
35. Ablynx NV. Briefing Document. Rapporteur and Co-Rapporteur pre-submission meetings. Elcapsur/Cablivi Anti-von Willebrand Factor Nanobody Caplacizumab2016.
36. Callewaert F, Roodt J, Ulrichs H, Stohr T, van Rensburg WJ, Lamprecht S, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;120(17):3603-10.
37. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3(11):2420-7.
38. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol.* 1995;70(6):319-23.
39. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:292-9.
40. Bommer M, Wolfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Deutsches Arzteblatt international.* 2018;115(19):327-34.
41. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014;29(3):148-67.
42. Chaturvedi S, Carcioppolo D, Zhang L, McCrae KR. Management and outcomes for patients with TTP: analysis of 100 cases at a single institution. *Am J Hematol.* 2013;88(7):560-5.
43. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood.* 2010;116(20):4060-9.
44. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-7.
45. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-46.

46. Peyvandi F, Callewaert F. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [comment on full paper]. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2497-8.
47. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* 2008;93(2):232-9.
48. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Liste der Härtefallprogramme des Paul-Ehrlich-Instituts (inklusive Caplacizumab) 2018 [Available from: <https://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/amhv-haertefallprogramme-compassionate-use/liste-haertefallprogramme-pei/liste-haertefallprogramme-pei-node.html>]; (last access: 20.09.2018).
49. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung - AMHV) 2010 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/amhv/BJNR093500010.html>]; (last access: 21.09.2018).
50. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Entscheidungsdiagramm zu Arzneimittel-Härtefallprogrammen 2018 [Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/AMHV-Entscheidungsbaum.pdf?__blob=publicationFile&v=3]; (last access: 21.09.2018).
51. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version 2018 [Available from: https://www.g-drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf]; (last access: 15.06.2018).
52. George JN. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012;87 Suppl 1:S88-S91.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-146. 2017.
54. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(10):1526-31.
55. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Annals of hematology.* 2010;89(6):591-6.
56. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H, et al. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2017;1(23):2075-82.
57. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Walger P, Bartels M, Goldmann G, Vetter H, et al. Treatment of Adults with Clinically Suspected Severe Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – Experiences of a Single Centre. *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 2007;34(1):64-72.
58. Bevölkerung in Deutschland zum Jahresende 2016 auf 82,5 Millionen Personen gewachsen [press release]. 2018.
59. Statistisches Bundesamt (Destatis). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2016. (Auszug aus Excel-Tabelle mit relevanten

- Daten) 2017 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm>]; (last access: 08.05.2018).
60. Statistisches Bundesamt (Destatis). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2015. (Auszug aus Excel-Tabelle mit relevanten Daten) 2016 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm>]; (last access: 08.05.2018).
61. Statistisches Bundesamt (Destatis). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2014. 2015 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm>]; (last access: 08.05.2018).
62. InEK GmbH. G-DRG-Browser 2014_2015. 2016 [Available from: https://www.g-drg.de/inek_site_de/layout/set/einspaltig/Media/Files/Datenbereitstellung/G-DRG-Browser_2014_2015_Zip]; (last access: 25.07.2018).
63. InEK GmbH. G-DRG-Browser 2015_2016. 2017 [Available from: https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG/G-DRG-Browser_2015_2016]; (last access: 25.07.2018).
64. InEK GmbH. G-DRG-Browser 2016_2017. 2018 [Available from: https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG/G-DRG-Browser_2016_2017]; (last access: 25.07.2018).
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsberichte der Krankenhäuser in maschinenverwertbarer Form 2013-2015 2018 [updated 25.07.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/qualitaetssicherung/qualitaetsdaten/qualitaetsbericht/xml-daten/>]; (last access: 25.07.2018).
66. Ablynx NV. Eigene Berechnungen auf Basis der Daten der aTTP Epi-Studie 2018.
67. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit 2018 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/AltersgruppenFamilienstandZensus.html>]; (last access: 08.05.2018).
68. Statistisches Bundesamt (Destatis). Zensus 2011 - Bevölkerung am 9. Mai 2011 - Anteil Bevölkerung unter 18 Jahren 2011 [Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2013/Zensus2011/bevoelkerung_zensus2011.pdf;jsessionid=6EFE8209B0561B11F7D6E5D2DA1AD597.InternetLive1?_blob=publicationFile]; (last access: 25.07.2018).
69. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln 2018 [Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf]; (last access: 21.09.2018).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbemerkungen

Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva

In der Indikation zur Behandlung von Erwachsenen, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden, wird Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet (1).

Die Kosten der Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva fallen dabei sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Caplacizumab als auch bei der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ‚Plasmaaustausch‘ an. Der G-BA teilte im Beratungsgespräch am 12. Oktober 2017 (finale Niederschrift 2017-B-146) (2) mit, dass Kortikosteroide im vorliegenden Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis zwar verabreicht werden, der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden gegenüber dem alleinigen Plasmaaustausch jedoch nicht eindeutig belegt sei. Daher wird auf die detaillierte Darstellung der Kosten der Immunsuppressiva in den nachfolgenden Tabellen verzichtet, diese werden allerdings im Text hergeleitet und als Fußnote berichtet um aufzuzeigen, dass zwischen ZVT- und Caplacizumab-Therapie, hinsichtlich der Kortikosteroide, kein relevanter Kostenunterschied besteht.

Zusätzliche Berechnung der Kosten der Therapie mit Rituximab

Rituximab wird seit den frühen 2000er Jahren „außerhalb seiner Zulassung“ als Immunsuppressivum bei der Behandlung von aTTP eingesetzt (3).

Da dieses Medikament nicht für die aTTP zugelassen ist und in dieser Indikation „off-label“ verordnet wird, wurde es bei der Kostenkalkulation in den nachfolgenden Tabellen nicht berücksichtigt; die Rituximab Kosten werden in der Folge allerdings im Text hergeleitet und als Fußnote berichtet.

Gemäß des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Apotheke nur austauschbar, „sofern diese auf das jeweilige Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden“ (4). Dies ist bei Rituximab zwischen dem Referenzarzneimittel MabThera® und den Biosimilars Truxima® und Rixathon® jeweils nicht

der Fall. Folglich sind die jeweiligen Produkte nicht gegeneinander austauschbar und lösen gleichermaßen Kosten zu Lasten der GKV aus. Nachfolgend werden daher auch die Jahrestherapiekosten auf Basis der Handelsformen der Referenzarzneimittel berechnet.

Körpergewicht und Körpergröße laut Mikrozensus 2017

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit des Körpergewichts und der Körpergröße wird das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2017 in Höhe von 77,0 kg Körpergewicht und in Höhe von 172 cm Körpergröße berücksichtigt (5). Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und berücksichtigt nicht, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann. Relevant ist dieses Vorgehen beim Wirkstoff Rituximab.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Caplacizumab (Cablivi®)	Erwachsene aTTP Patienten	Einmal täglich*	1	35 Tage**
Plasmaaustausch (PA) [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]	Erwachsene aTTP Patienten	Einmal täglich	1	5 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Plasmaaustausch (PA)	Erwachsene aTTP Patienten	Einmal täglich	1	7 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

* Erstdosis: Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch; Folgedosen: Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung des täglichen Plasmaaustauschs. ** davon 5 Tage in Verbindung mit PA (siehe Zeile darunter).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der Caplacizumab Fachinformation (1) entnommen.

Caplacizumab (Cablivi®)

Gemäß Fachinformation wird Caplacizumab als intravenöse Erstdosis von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch und danach täglich nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung (median 5 Tage – siehe unten) verabreicht. Danach wird eine tägliche subkutane Injektion von Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung der täglichen Plasmaaustauschbehandlung angewendet. In der HERCULES Studie wurde Caplacizumab einmal täglich für eine mediane Behandlungsdauer von 35 Tagen (Caplacizumab-Arm) verabreicht (HERCULES CSR Tabelle 14.1.2.9), was den Angaben in der Fachinformation entspricht. Daher wird für Caplacizumab eine Behandlungsdauer von 35 Tagen angenommen.

Plasmaaustausch

Der Behandlungsmodus des Plasmaaustausches (PA) ergibt sich auf Basis der HERCULES-Studie. Im Gesamtbehandlungszeitraum wurde für die Patienten die mit Caplacizumab behandelt wurden eine mediane Behandlungsdauer von 5,0 Tagen festgestellt (HERCULES CSR Tabelle 14.2.1.5.2 (6)). Daher wird für den PA, der in Verbindung mit Caplacizumab durchgeführt wird, eine Behandlungsdauer von 5 Tagen angenommen.

Für Patienten, die in der HERCULES-Studie mit Placebo behandelt wurden, wurde im Gesamtbehandlungszeitraum eine mediane Behandlungsdauer von 7,0 Tagen ermittelt (HERCULES CSR Tabelle 14.2.1.5.2 (6)). Daher wird für den PA, der in dieser Form die derzeitige Behandlung abbildet (ZVT) eine Behandlungsdauer von 7 Tagen angenommen.

Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr für Caplacizumab und Plasmaaustausch

Im Verlauf eines Betrachtungsjahres (und in den Folgejahren), kann es vorkommen, dass Patienten einen aTTP Rückfall oder ein aTTP Rezidiv erleiden, d.h. dass diese eine weitere akute aTTP Episode erleiden, die wiederum mit Caplacizumab und Plasmaaustausch behandelt werden muss.

Ungeachtet dessen, wurde für die Angabe in der Spalte „Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr“ eine einmalige Administration angenommen, um Doppelzählungen zu vermeiden. Dies begründet sich dadurch, dass in den Angaben zur „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ (s. Tabellen 3-9 und 3-10) schon alle jährlich auftretenden akuten aTTP Episoden berücksichtigt wurden, das heißt mögliche aTTP Rezidive sind dort bereits berücksichtigt.

Eine weitere Berücksichtigung der möglichen aTTP Rezidive in Tabelle 3-11 hätte somit im weiteren Berechnungsverlauf zu einer Doppelzählung dieser Ereignisse geführt. Detaillierte Angaben zur Häufigkeit der Rezidive in den zwei randomisierten Studien sind in Modul 4 dargestellt (Modul 4: Kapitel 4.3.1.3.3. Exazerbationen und Kapitel 4.3.1.3.4 Rückfälle).

Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva

Kortikosteroide

Um die Behandlungsdauer verschiedener Immunsuppressiva im Rahmen des Anwendungsgebietes aTTP abzuschätzen, wurden die verfügbaren Daten zur immunsuppressiven Begleittherapie aus der HERCULES-Studie verwendet. Dabei wurden am häufigsten Kortikosteroide ($\approx 99\%$ im Cablivi[®]-Arm, n=69 Patienten; 100% im Placebo-Arm, n=71 Patienten) (HERCULES CSR Tabelle 11(6)) verabreicht. Gemäß den Angaben wurden hauptsächlich Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon und Hydrocortison verwendet.¹

Im Cablivi[®]-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer mit Kortikosteroiden 34,0 Tage (HERCULES CSR Tabelle 12 (6)). Daher wird für die Kortikosteroide, die in Verbindung mit

¹Im Gesamtbehandlungszeitraum wurden im Cablivi[®]-Arm (n=71) ca. 65% (n=46) der Patienten mit Methylprednisolon, ca. 45% (n=32) mit Prednison, ca. 20% (n=14) mit Prednisolon und ca. 6% (n=4) mit Hydrocortison behandelt. Im Placebo-Arm (n=73) wurden entsprechend ca. 71% (n=52) der Patienten mit Methylprednisolon, ca. 67% (n=49) mit Prednison, ca. 15% (n=11) mit Prednisolon und ca. 14% (n=10) mit Hydrocortison behandelt. Ein Patient konnte im Verlauf der Studie nach Ermessen des Arztes mit mehreren Immunsuppressiva behandelt werden; daher summieren sich die Prozentangaben auf über 100%.

Caplacizumab verabreicht werden, eine Behandlungsdauer von 34 Tagen angenommen. Im Placebo-Arm lag die mediane Behandlungsdauer mit Kortikosteroiden bei 32,0 Tagen (HERCULES CSR Tabelle 12 (6)). Daher wird für die Kortikosteroide, im Placebo-Arm, eine Behandlungsdauer von 32 Tagen angenommen.

Off-label Therapie: Rituximab

Rituximab (MabThera®)

Die Behandlungsdauer mit Rituximab (MabThera®) erfolgt laut Fachinformation zyklisch als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 4 Infusionen) (7). Diese 4 Infusionen werden auch in der „off-label“ Indikation aTTP in der aktuellen Literatur als wirksam berichtet (3); es ist hierbei jedoch zu beachten, dass in der klinischen Praxis ein patientenindividuelles Therapieschema, gemäß dem Ermessen des behandelnden Arztes, zur Anwendung kommen kann, dies wird daher in den hier aufgeführten Kalkulationen nicht berücksichtigt.

Rituximab Biosimilars (Truxima® und Rixathon®)

Seit dem 15.04.2017 und 15.07.2017 befinden sich Biosimilars zu Rituximab (Handelsnamen: Truxima®/Mundipharma und Rixathon®/Hexal) im Markt. Zulassungstext und Behandlungsmodus entsprechen den Angaben in der Fachinformation von MabThera®. Entsprechend werden pro Patient und Jahr ebenfalls 4 Behandlungen angegeben (8, 9). Diese 4 Infusionen werden auch in der „off-label“ Indikation aTTP in der aktuellen Literatur als wirksam berichtet (3); es ist hierbei jedoch zu beachten, dass in der klinischen Praxis ein patientenindividuelles Therapieschema, gemäß dem Ermessen des behandelnden Arztes, zur Anwendung kommen kann, dies wird daher in den hier aufgeführten Kalkulationen nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Caplacizumab (Cablivi®)	Erwachsene aTTP Patienten	Einmal täglich*	35 Tage**
Plasmaaustausch (PA) [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]	Erwachsene aTTP Patienten	Einmal täglich	5 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Plasmaaustausch (PA)	Erwachsene aTTP Patienten	Einmal täglich	7 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

* Erstdosis: Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch; Folgedosen: Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung des täglichen Plasmaaustauschs. ** davon 5 Tage in Verbindung mit PA (siehe Zeile darunter)

Die jeweiligen Behandlungstage pro Patient und Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patient und pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen gemäß Tabelle 3-11.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Caplacizumab (Cablivi®)	Erwachsene aTTP Patienten	35 Tage*	10 mg (\cong 1 Injektionslösung à 10 mg)	350 mg (\cong 35 Injektionslösungen à 10 mg)**
Plasmaaustausch (PA) [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]	Erwachsene aTTP Patienten	5 Tage	täglich	5 Behandlungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Plasmaaustausch (PA)	Erwachsene aTTP Patienten	7 Tage	täglich	7 Behandlungen

* davon 5 Tage in Verbindung mit PA (siehe Zeile darunter); **Erstdosis: Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch; Folgedosen: Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung des täglichen Plasmaaustauschs.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Caplacizumab (Cablivi®)

Der Verbrauch pro Gabe Caplacizumab (Cablivi®) beruht auf der Fachinformation (1). Die tägliche Dosierung entspricht 10 mg Caplacizumab, die allen Erwachsenen aTTP Patienten über den Gesamtbehandlungszeitraum verabreicht wird; es sind keine Dosismodifikationen vorgesehen. Durch die Multiplikation der täglichen Dosis mit der Anzahl der Behandlungstage, die in Kapitel 3.3.1 näher erläutert werden, ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch von 350 mg (= 35 Injektionen à 10mg) je behandelten Erwachsenen aTTP Patienten.

Plasmaaustausch

Die Anzahl der Plasmaaustauschbehandlung wurde auf Basis der HERCULES-Studie abgeschätzt und entspricht den Angaben zum Gesamtbehandlungszeitraum, der in Kapitel 3.3.1 näher erläutert wird, da zur Initialtherapie der aTTP in der Regel einmal täglich ein Plasmaaustausch durchgeführt wird. Neben der Anzahl der Plasmaaustauschbehandlung ließe sich auch das ausgetauschte Plasmavolumen als Maßstab für den „Gebrauch je Gabe“ definieren: In der HERCULES-Studie wurde im Gesamtbehandlungszeitraum im Caplacizumab-Arm ein Gesamtplasmavolumen von durchschnittlich 21,3 Litern ausgetauscht, im Vergleich zu 35,9 Litern im Placebo-Arm (HERCULES CSR Tabelle 23 (6)). Da das Plasmavolumen jedoch keinen direkten Einfluss hat auf die GKV-Kosten, wurde in Tabelle 3-13 lediglich auf die Anzahl der PA-Prozeduren Bezug genommen, die maßgeblich sind für die Berechnung der GKV-Erstattung (siehe Kapitel 3.3.3).

Kortikosteroide

Die Angaben zum Verbrauch pro Behandlungstag wurden dem DDD-Index der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der maßgeblichen Indikation entnommen (10). Danach liegt die DDD von Methylprednisolon bei 20 mg (hier wurde die parenterale Anwendung zugrunde gelegt), bei Prednison bei 10 mg, bei Prednisolon bei 10 mg und bei Hydrocortison bei 30 mg (10).

Rituximab

Gemäß Fachinformation von Rituximab (z. B. MabThera[®]) erfolgt eine Dosierung von wöchentlich 375 mg je Quadratmeter (m²) Körperoberfläche (KOF). Dafür wurde für die Berechnungen ein Durchschnittswert von 1,90 m² (Du Bois-Formel (11)) zugrunde gelegt.

$$\text{KOF(m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht(kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße(cm)}^{0,725}$$

Gemäß dem Vorgehen des G-BA wurde hierzu der Unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 172 cm und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg berücksichtigt (5). Unter Verwendung dieses Durchschnittswertes und der Angaben in den Fachinformationen wurden der Verbrauch pro Gabe sowie der Jahresdurchschnittsverbrauch errechnet:

- Dosierungsempfehlung pro Gabe: 375 mg/m² Körperoberfläche
- Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 375 mg/m² Körperoberfläche * 1,9006 m² Körperoberfläche = 712,50 mg.
- Durchschnittsverbrauch pro Jahr: 712,50 mg * 4 Behandlungstage = 2.850 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Caplacizumab (Cablivi®)	PZN: 14299764 Cablivi® 10 mg Pulver u. Lm. z. Herst. e. Inj.-Lsg., [1 ml = 10 mg] 10 mg/ml (n=1)* AVP: 5.660,52 €	5.336,05 € [1,77 € ¹⁾ ; 322,70 € ²⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Plasmaaustausch (PA)**	1.284,89 € (Zusatzentgelt 36)	1.284,89 € pro Behandlung/PA

¹⁾ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V

²⁾ Rabatt nach § 130a SGB V

* nach der Markteinführung in Deutschland ist auch die Einführung einer Packung n=7 geplant

** wird auch bei der Kostenkalkulation des zu bewertenden Arzneimittels berücksichtigt, da Caplacizumab zusätzlich zum Plasmaaustausch verabreicht wird

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packung dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte (gemäß Arzneimittelpreisverordnung (12)) werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht-festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Caplacizumab (Cablivi®)

Der Apothekenabgabepreis für Caplacizumab (Cablivi®) beträgt 5.660,52 € für die 10 mg Injektionslösung mit 1 Verbrauchseinheit.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (322,70 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten pro Packung in Höhe von 5.336,05 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Plasmaaustausch

Die Plasmaaustauschbehandlung wird während des stationären Aufenthalts zur Initialtherapie der aTTP einmal täglich durchgeführt. Für die Durchführung der PA kann das Krankenhaus das Zusatzentgelt 36 „Plasmapherese“ berechnen. Dies beträgt gemäß dem Fallpauschalen-Katalog der G-DRG-Version 2018 (13) 1.284,89 € je PA-Behandlung.

Kortikosteroide

Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte für die verschiedenen Immunsuppressiva wurden auf Basis des WEBAPO® InfoSystems der Lauer-Taxe (Stand 15.09.2018) ermittelt.

Zur Ermittlung der Kosten für Methylprednisolon wurde angenommen, dass dieses Arzneimittel parenteral verabreicht wird – die zugrunde gelegte DDD beträgt in der relevanten Indikation 20 mg (10). Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die 250 mg Packung identifiziert. Da für diese keine Festbetragsgruppe existiert, wurde mittels der WEBAPO[®] InfoSystem Funktion „Vergleichbare Artikel“ und der Funktion „Substanzsuche“ ein Preisvergleich durchgeführt. Dabei wurde „URBASON solubile forte 250 mg Tr.-Subst.m.Lsg.-M.“ als nach Abzug gesetzlicher Rabatte günstigstes Präparat identifiziert. Der Apothekenabgabepreis je Packung (1 x 250 mg) beträgt 25,60 € (14).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 und 3b SGB V (1,85 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 21,98 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Ermittlung der Kosten für Prednison wurde die DDD von 10 mg (10) in der relevanten Indikation zugrunde gelegt. Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die N1-Packung identifiziert, die 20 Tabletten zu je 10mg enthält. Der Festbetrag für diese N1-Packung beträgt 13,27 € (15).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3a und 3b SGB V und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 11,50 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Ermittlung der Kosten für Prednisolon wurde die DDD von 10 mg (10) in der relevanten Indikation zugrunde gelegt. Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die N1-Packung identifiziert, die 20 Tabletten zu je 10 mg enthält. Der Festbetrag für diese N1-Packung beträgt 12,61 € (16).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,06 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 10,78 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Ermittlung der Kosten für Hydrocortison wurde die DDD von 30 mg in der relevanten Indikation (10) zugrunde gelegt. Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die 250 mg Packung identifiziert. Da für diese keine Festbetragsgruppe existiert, wurde mittels der WEBAPO[®] InfoSystem Funktion „Vergleichbare Artikel“ und der Funktion „Substanzsuche“ ein Preisvergleich durchgeführt. Dabei wurde „HYDROCORTISON 250 Rotexmedica Tr.-Subst.m.Lsg.-M“ als günstigstes Präparat identifiziert. Der Apothekenabgabepreis je Packung (1 x 250 mg) beträgt 17,27 € (17).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1, 3a und 3b SGB V (1,71 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 13,79 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Rituximab

Bei einem Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag von 712,50 mg werden 1 Packung á 500 mg und 3 Packungen á 100 mg benötigt.

Der Apothekenabgabepreis von Rituximab (MabThera[®]) für die Packung mit 1 Durchstechflasche á 500 mg ist mit 2.044,49 € angegeben (18). Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (113,49 €), des Preismoratoriums (16,12 €) sowie des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.913,11 €. Die aktuell in der Lauer-Taxe gelistete 100 mg Packung umfasst 2 Durchstechflaschen und kostet im Apothekenabgabepreis 840,19 € (19). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 und 3a SGB V (52,43 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 785,99 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis von Rituximab (Truxima[®]) beträgt für die Packung mit 1 Durchstechflasche á 500 mg 1.777,00 € (20). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (98,21 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 1.677,02 €. Der Apothekenabgabepreis der 100 mg Packung mit 2 Stück beträgt 716,88 € (21). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (39,08 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 676,03 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis von Rituximab (Rixathon[®]) beträgt für die Packung mit 1 Durchstechflasche á 500 mg 1.819,59 € (22). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (100,64 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 1.717,18 €. Der Apothekenabgabepreis der 100 mg Packung mit 2 Stück beträgt 747,77 € (23). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (40,79 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 705,21 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung

sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der Cablivi[®]-Fachinformation (1) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erwarten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Cablivi[®]-Fachinformation (1) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erwarten.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nicht zutreffend				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Caplacizumab (Cablivi [®]) (in Verbindung mit Plasmaaustausch)*	Erwachsene aTTP Patienten	193.186 €	28.398.342 € [21.636.832 € bis 34.773.480 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Plasmaaustausch*	Erwachsene aTTP Patienten	8.994 €	1.322.118 € [1.007.328 € bis 1.618.920 €]
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

* 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 und 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) pro Patient; 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 €)

Die Zusammensetzung der in Tabelle 3-18 dargestellten Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Cablivi[®] (Caplacizumab) und für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 3-19 dargestellt. Dabei werden die Kosten differenziert in die Kostenkategorien neues Arzneimittel (Cablivi[®]) und Plasmaaustausch.

Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie /	Kosten / Patient*	Minimum / Gesamt	Maximum / Gesamt	Mittelwert / Gesamt
Anzahl Patienten	1	112	180	147
Caplacizumab (Cablivi[®]) in Verbindung mit Plasmaaustausch	193.186 €	21.636.832 €	34.773.480 €	28.398.342 €
<i>darin Caplacizumab (Cablivi[®])</i>	186.762 €	20.917.344 €	33.617.160 €	27.454.014 €
<i>darin Plasmaaustausch</i>	6.424 €	719.488 €	1.156.320 €	944.328 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Plasmaaustausch	8.994	1.007.328 €	1.618.920 €	1.322.118 €

* die Kosten / Patient wurden für die weiterführenden Kalkulationen auf volle Eurobeträge gerundet

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Akute aTTP Episoden, in denen Caplacizumab zum Einsatz kommen wird, werden grundsätzlich initial stationär behandelt. Deshalb wird Caplacizumab initial im stationären Bereich verabreicht werden. aTTP Episoden werden in der Regel unter DRG L72Z “Thrombotische Mikroangiopathie oder hämolytisch-urämisches Syndrom” gruppiert (DRG L72Z Bewertungsrelation = 3,56; Mittlere Verweildauer 15,5 Tage) (13). Daher kann die Caplacizumab-Gabe durch die bestehenden DRGs nicht sachgerecht vergütet werden. Hinzu kommt, dass für eine zusätzliche stationäre Erstattung gemäß §6 Abs. 2 KHEntgG (Vereinbarung sonstiger Entgelte) „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“, im Falle eines positiven Bescheids durch das InEK (Status 1 NUB), eine zusätzliche Erstattung im stationären Bereich erst Anfang / Mitte 2019 möglich wäre. Der Zeitpunkt kann krankenhausindividuell unterschiedlich sein und hängt vom Vorliegen einer Vereinbarung retrospektiver Vergütungen von NUB-Entgelten bzw. der Terminierung der Budgetverhandlungen ab, in deren Rahmen auch eine zusätzliche NUB-Erstattung für Caplacizumab verhandelt werden wird. Bis dahin muss die Erstattung unter Anwendung von SGB V §13 Abs. 3a (24), direkt bei den einzelnen Krankenkassen beantragt werden. Da Caplacizumab als eine Notfallmedikation angesehen werden muss, die dem Patienten auf Grund ihrer protektiven Eigenschaften so schnell wie möglich verabreicht werden sollte, sind die normalen Zeitlinien einer Einzelfallprüfung als eine zusätzliche Hürde anzusehen.

Auf Grund der oben beschriebenen Rahmenbedingungen für die Erstattung von Caplacizumab im stationären Bereich wird aus Herstellersicht davon ausgegangen, dass im Kalenderjahr 2018 (und somit in den ersten drei Monaten nach Zulassung) ca. 5% (im Mittel 8 Patienten) der aTTP Patienten in Deutschland mit Caplacizumab behandelt werden. Für das Folgejahr 2019 sind aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Annahmen von ca. 44% Versorgungsanteil (im Mittel 65 Patienten) und im Jahr 2020 von ca. 85% Versorgungsanteil (im Mittel 125 Patienten) als realistisch anzusehen. Auf Grund der oben beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Inzidenz sind diese Abschätzungen mit Unsicherheiten behaftet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Auswirkungen der vom Hersteller erwarteten Versorgungsanteile auf die Jahrestherapiekosten für die GKV sind in Tabelle 3-20 dargestellt. Durchschnittlich werden durch die Anwendung von Caplacizumab folgende Jahrestherapiekosten erwartet: Jahr 2018 1,5 Millionen Euro, Jahr 2019 12,6 Millionen Euro und von Jahr 2020 24,1 Millionen Euro.

Tabelle 3-20: Übersicht der Jahrestherapiekosten (insgesamt) für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der vom Hersteller erwarteten Versorgungsanteile

Jahr	Therapie	Minimum / Versorgungsanteil	Maximum / Versorgungsanteil	Mittelwert / Versorgungsanteil
Jahr 2018 (5%)	Anzahl Patienten*	6	10	8
	Caplacizumab (Cablivi®) (plus PA)	1.159.116 €	1.931.860 €	1.545.488 €
	<i>Caplacizumab (Cablivi®) (allein)</i>	1.120.572 €	1.867.620 €	1.494.096 €
	<i>PA [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]</i>	38.544 €	64.240 €	51.392 €
Jahr 2019 (44%)	Anzahl Patienten*	49	79	65
	Caplacizumab (Cablivi®) (plus PA)	9.466.114 €	15.261.694 €	12.557.090 €
	<i>Caplacizumab (Cablivi®) (allein)</i>	9.151.338 €	14.754.198 €	12.139.530 €
	<i>PA [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]</i>	314.776 €	507.496 €	417.560 €
Jahr 2020 (85%)	Caplacizumab (Cablivi®) (plus PA)	95	153	125
	<i>Caplacizumab (Cablivi®) (allein)</i>	18.352.670 €	29.557.458 €	24.148.250 €
	<i>PA [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]</i>	17.742.390 €	28.574.586 €	23.345.250 €

* die Anzahl der Patienten je Versorgungsanteil wurde für die Kalkulationen auf volle Patienten gerundet; PA=Plasmaaustausch; Minimum Versorgungsanteil entspricht der unteren Grenze des 95% Konfidenzintervalls der in Kapitel 3.2.3 dargestellten Hochrechnung der aTTP GKV-Patientenzahl; Maximum Versorgungsanteil entspricht der oberen Grenze des 95% Konfidenzintervalls der in Kapitel 3.2.3 dargestellten Hochrechnung der aTTP GKV-Patientenzahl

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Abschätzung aTTP Fallzahl in Deutschland wurden Daten aus der in Kapitel 3.2.3 beschriebenen retrospektiven epidemiologischen Erhebung auf Krankenhausebene kombiniert mit Daten der vom statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellten Krankenhausdiagnosestatistik und den Daten des G-DRG Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Auf Basis dieser Fallzahl wurde unter Anwendung der aktuellen GKV Kennzahlen und Faustformeln die erwartete Anzahl der für die Behandlung in Frage kommenden GKV-Patienten berechnet. Für die Berechnung der GKV-Kosten wurde im Wesentlichen auf die Angaben aus der Cablivi[®]-Fachinformation, die Ergebnisse der HERCULES-Studie (Clinical Study Report), sowie die Preisinformationen aus dem G-DRG Fallpauschalenkatalog zurückgegriffen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicine Agency (EMA). Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018). [Date accessed: 25.09.2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004426/WC500255071.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-146. 2017.
3. Bommer M, Wolfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. Deutsches Arzteblatt international. 2018;115(19):327-34.
4. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016 2016 [Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf]; (last access: 12.09.2018).
5. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit (2017) - Körpermaße der Bevölkerung 2018 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179005.xls?__blob=publicationFile]; (last access: 12.09.2018).
6. Ablynx NV. CLINICAL STUDY REPORT ALX0681-C301 (HERCULES): A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (18.6.2018/Version 2.0: Final). 2018.
7. European Medicine Agency (EMA). Rituximab (MabThera®): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018). [Date accessed: 20.09.2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.
8. European Medicine Agency (EMA). Rituximab (Truxima®): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018). [Date accessed: 20.09.2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004112/WC500222694.pdf.
9. European Medicine Agency (EMA). Rituximab (Rixathon®): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018). [Date accessed: 20.09.2018]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003903/WC500232460.pdf.

10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018 - Corticosteroids 2018 [Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/]; (last access: 16.05.2018).

11. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med. 1916;17:863–71.

12. Bundesministerium für Wirtschaft (BMW). Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist 2017 [Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>]; (last access: 09.11.2017).

13. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version 2018 [Available from: https://www.g-drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf]; (last access: 15.06.2018).

14. LAUER-FISCHER GmbH. Methylprednisolon - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).

15. LAUER-FISCHER GmbH. Prednison - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).

16. LAUER-FISCHER GmbH. Prednisolon - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).

17. LAUER-FISCHER GmbH. Hydrocortison - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).

18. LAUER-FISCHER GmbH. Rituximab (MabThera®) 500 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).

19. LAUER-FISCHER GmbH. Rituximab (MabThera®) 100 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).

20. LAUER-FISCHER GmbH. Rituximab (Truxima®) 500 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).

21. LAUER-FISCHER GmbH. Rituximab (Truxima®) 100 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).
22. LAUER-FISCHER GmbH. Rituximab (Rixathon®) 500 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).
23. LAUER-FISCHER GmbH. Rituximab (Rixathon®) 100 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem 2018 [Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp]; (last access: 13.09.2018).
24. Sozialgesetzbuch V. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist 2017 [Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328]; (last access: 13.09.2017).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Caplacizumab (Cablivi®) (1) und dem „EU Risk Management Plan“(2) entnommen.

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erstdosis

Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor der Plasmapherese.

Folgedosen

Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmapherese für die Dauer der täglichen Plasmapheresebehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung der täglichen Plasmapheresebehandlung.

Wenn am Ende dieses Zeitraums Anzeichen einer noch vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen, wird empfohlen, das Immunsuppressionsregime zu optimieren und die tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab fortzusetzen, bis die Anzeichen der immunologischen Grunderkrankung abgeklungen sind (z.B. dauerhafte Normalisierung des ADAMTS13-Aktivitätsniveaus).

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Caplacizumab täglich bis zu 65 Tage lang verabreicht. Es liegen keine Daten zu einer Wiederaufnahme der Caplacizumab-Therapie vor.

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis von Cablivi[®] vergessen wurde, kann diese innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Wenn mehr als 12 Stunden seit der Verabreichung der letzten Dosis vergangen sind, sollte die vergessene Dosis NICHT verabreicht und die nächste Dosis gemäß dem üblichen Dosierungsschema verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (1)).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (1)). Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (1) bezüglich besonderer Erwägungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Ältere Patienten

Ogleich die Erfahrungen mit der Anwendung von Caplacizumab bei älteren Patienten begrenzt sind, gibt es keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung oder besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (1)).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caplacizumab bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die erste Dosis Cablivi[®] ist als intravenöse Injektion zu verabreichen. Die Folgedosen sind mittels subkutaner Injektion in das Abdomen zu verabreichen.

Injektionen im Bereich um den Nabel herum sind zu vermeiden, und aufeinanderfolgende Injektionen sollten nicht in denselben abdominalen Quadranten verabreicht werden.

Nach entsprechender Unterweisung in die subkutane Injektionstechnik darf das Arzneimittel von den Patienten oder einer Pflegekraft injiziert werden.

Hinweise zur Rekonstitution von Cablivi[®] vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation (1).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation (1)) genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Aktive, klinisch relevante Blutung

Im Falle einer aktiven, klinisch relevanten Blutung sollte die Behandlung mit Cablivi[®] unterbrochen werden. Gegebenenfalls kann die Anwendung eines von-Willebrand-Faktor-Konzentrats zur Korrektur der Hämostase erwogen werden. Cablivi[®] sollte nur auf Anraten eines Arztes mit Erfahrung im Management von thrombotischen Mikroangiopathien erneut angewendet werden.

Erhöhtes Risiko für Blutungen

Bei gleichzeitiger Anwendung oraler Antikoagulanzen oder von hochdosiertem Heparin

Aufgrund eines potenziell erhöhten Blutungsrisikos erfordert die Einleitung oder Fortsetzung der Behandlung mit oralen Antikoagulanzen oder hochdosiertem Heparin eine Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige klinische Überwachung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und/oder niedermolekularem Heparin (low molecular weight heparin, LMWH)

Ogleich in klinischen Prüfungen kein erhöhtes Blutungsrisiko beobachtet wurde, erfordert die gleichzeitige Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern und/oder LMWH eine Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige klinische Überwachung.

Bei Patienten mit Koagulopathien

Aufgrund eines potenziell erhöhten Blutungsrisikos muss die Anwendung von Cablivi[®] bei Patienten mit zugrunde liegenden Koagulopathien (z. B. Hämophilie, sonstige Gerinnungsfaktormängel) mit einer engmaschigen klinischen Überwachung einhergehen.

Bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen

Wenn bei einem Patienten ein elektiver operativer Eingriff oder ein zahnmedizinischer Eingriff ansteht, sollte dem Patienten geraten werden, den Arzt oder Zahnarzt darüber zu informieren, dass er Cablivi[®] anwendet, und die Behandlung sollte mindestens 7 Tage vor

dem geplanten Eingriff abgebrochen werden. Der Patient sollte auch den Arzt, der die Behandlung mit Cablivi[®] überwacht, über den geplanten Eingriff informieren.

Wenn eine Notoperation erforderlich ist, kann die Anwendung eines von-Willebrand-Faktor-Konzentrats zur Korrektur der Hämostase erwogen werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen wurde keine formale Studie zu Caplacizumab durchgeführt, und es sind keine Daten zur Anwendung von Caplacizumab bei diesen Populationen vorhanden. Die Anwendung von Cablivi[®] bei dieser Population erfordert eine Nutzen-Risiko-Abwägung und engmaschige klinische Überwachung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Caplacizumab und oralen Antikoagulanzen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulanzen [DOAC], wie Thrombin-Inhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren) oder hochdosiertem Heparin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (1), *Bei gleichzeitiger Anwendung oraler Antikoagulanzen oder von hochdosiertem Heparin*).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Caplacizumab bei Schwangeren vor. Studien an Meerschweinchen zeigten keine Wirkung von Caplacizumab auf die Muttertiere oder Feten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation (1)).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cablivi[®] während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Caplacizumab bei Stillenden vor. Es ist nicht bekannt, ob Caplacizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Caplacizumab auf die Fertilität beim Menschen sind nicht bekannt. In toxikologischen tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung von Caplacizumab auf männliche und weibliche Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation (1)).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cablivi[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen waren Epistaxis, Kopfschmerzen und Zahnfleischblutungen. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Epistaxis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgelisteten Nebenwirkungen (siehe Tabelle 3-21) werden nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und Häufigkeitskategorien dargestellt, die wie folgt definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-21: Auflistung der Nebenwirkungen gemäß MedDRA und Häufigkeitskategorien

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Hirnfarkt
Augenerkrankungen		Augenblutung*
Gefäßerkrankungen		Hämatom*
Erkrankungen der Atemwege, Brustraums und Mediastinums	Epistaxis*	Dyspnoe, Hämoptoe*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Zahnfleischbluten*	Hämatoemesis*, Hämatochezie*, Meläna*, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich*, Hämorrhoidalblutung*, Rektalblutung*, Bauchdeckenhämatom*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie*, vaginale Blutung*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung	Blutung an der Injektionsstelle*, Jucken an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Subarachnoidalblutung*

*Blutungsereignisse: siehe unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

In klinischen Studien traten Blutungsereignisse in unterschiedlichen Körpersystemen auf, und zwar unabhängig von der Behandlungsdauer. Obgleich diese Ereignisse in einigen Fällen

schwerwiegend waren und medizinisch behandelt werden mussten, waren die meisten selbstbegrenzt und klangen alle wieder ab. Im Falle einer aktiven, klinisch relevanten Blutung sind die in den Abschnitten 4.4 und 4.9 (der Fachinformation (1)) beschriebenen Maßnahmen zu erwägen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V (der Fachinformation (1)) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung besteht aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Caplacizumab die Möglichkeit eines erhöhten Blutungsrisikos. Es wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Blutung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (1)).

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (1) hingewiesen. Abschnitt 4.2 der Fachinformation (1) besagt, dass „Die Behandlung mit Cablivi® sollte durch Ärzte, die im Management von Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien erfahren sind, begonnen und überwacht werden.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wurden von der EMA, lediglich die unten beschriebenen und im Risk-Management Plan definierten Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels definiert.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wichtige Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sind Risiken, die spezielle Risikomanagementmaßnahmen erfordern, um das Risiko weiter zu untersuchen oder zu minimieren, so dass das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann.

Wichtige Risiken können als „identifiziert“ oder „potenziell“ angesehen werden. Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Nutzung von Caplacizumab (Cablivi®) hinreichend nachgewiesen ist. Mögliche Risiken sind Bedenken, für die aufgrund der verfügbaren Daten eine Assoziation mit der Anwendung dieses Arzneimittels möglich ist, diese Verbindung wurde jedoch nicht ermittelt und bedarf einer weiteren Evaluierung. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels). Eine Übersicht der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen ist in Tabelle 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-22: Auflistung der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen

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

Weiterführende Informationen zu den wichtigen identifizierten Risiken sind in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Wichtige identifizierte Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan

Kategorie	Blutungen
Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	In klinischen Studien traten Blutungsereignisse in der mit Caplacizumab behandelten Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Patienten mit aTTP haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Dieses Risiko wird durch die Behandlung mit Caplacizumab aufgrund seines Wirkungsmechanismus erhöht.</p> <p>Es wird angenommen, dass Patienten, die andere häufig verwendete Behandlungen zur Verringerung der Blutgerinnung wie hochdosiertes Heparin erhalten, ein höheres Blutungsrisiko haben, obwohl eine solche Assoziation in den aggregierten Daten nicht gefunden werden konnte.</p> <p>Patienten mit schwerer Lebererkrankung oder anderen Störungen, die ihre Blutgerinnung beeinflussen, haben ein höheres Blutungsrisiko, wenn sie mit Produkten behandelt werden, die die Blutgerinnung beeinflussen, wie z. B. Caplacizumab.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8. und 4.9 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten-Informationskarte

Weiterführende Informationen zu den wichtigen potentiellen Risiken sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Wichtige potentielle Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan

Kategorie	Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen
Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Wie andere biologische Arzneimittel hat Cablivi® das Potenzial, Immunreaktionen einschließlich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auszulösen. Cablivi® wurde in den klinischen Studien, die seine Zulassung befürworteten, keine schweren Immunreaktionen zugeschrieben.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Caplacizumab und / oder einen der sonstigen Bestandteile haben ein erhöhtes Risiko, eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Caplacizumab zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.3 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	ALX0681-C302: Langzeit-HERCULES-Follow-up-Studie Sammelt alle Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, die während der Studie auftreten, einschließlich solcher, die bei einer Nachbehandlung auftreten.

Weiterführende Informationen zu den fehlenden Informationen sind in Tabelle 3-25 dargestellt.

Tabelle 3-25: Fehlende Informationen in Bezug auf Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan

Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine
Langzeitexposition, einschließlich der Induktion einer Immunreaktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 5.1 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	ALX0681-C302: Langzeit-HERCULES-Follow-up-Studie: Entwickelt, um Daten über langfristige (3 Jahre) Sicherheit zu sammeln

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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 Cablivi[®] Patienten-Informationskarte(3) 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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Modul 3 Abschnitt 3.4 beziehen sich auf den Caplacizumab (Cablivi[®]) Risk Management Plan, dessen Anhänge sowie die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Caplacizumab (Cablivi[®]).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicine Agency (EMA). Cablivi (Ciplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2018). [Date accessed: 25.09.2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004426/WC500255071.pdf.
2. Ablynx NV. EU Risk Management Plan for Cablivi (Ciplacizumab). 2018.
3. Ablynx NV. Cablivi (Ciplacizumab): Patienteninformationskarte (Veröffentlichung erfolgt auch über PEI nach Inverkehrbringen). [Date accessed: 25.09.2018]. Available from: <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html>.