

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Caplacicumab

Dossierbewertung vom 2. Januar 2019

Datum des Amendments: 28. Februar 2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis..... | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund..... | 5 |
| 2 Fragestellung..... | 5 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen..... | 6 |
| 4 Ergebnisse..... | 6 |
| 4.1 Kombiniertes Endpunkt in der Operationalisierung aTTP-bedingter Tod, schwere thromboembolische Ereignisse und Rezidive sowie Darstellung der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte..... | 6 |
| 4.2 Kombiniertes Endpunkt in der Operationalisierung aTTP-bedingter Tod und schwere thromboembolische Ereignisse (ohne Rezidive) sowie Darstellung der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte..... | 10 |
| 4.3 Mortalitätsdaten und Daten zu den thromboembolischen Ereignissen über die gesamte Studiendauer (Studie HERCULES) | 11 |
| 4.4 SUEs ohne TTP-Episoden und ohne Ereignisse, die bereits unter dem Endpunkt thromboembolische Ereignisse erfasst wurden..... | 12 |
| 4.5 Blutungsereignisse als UE von besonderem Interesse | 13 |
| 4.6 Hospitalisierungsraten | 16 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 2: Ergebnisse der HERCULES Studie für den kombinierten Endpunkt bestehend aus aTTP-bedingtem Tod, aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall) oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (Operationalisierung 1) | 6 |
| Tabelle 3: Ergebnisse der HERCULES Studie für den kombinierten Endpunkt bestehend aus aTTP-bedingtem Tod oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (Operationalisierung 2) | 10 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der HERCULES Studie für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse | 11 |
| Tabelle 5: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse HERCULES Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB Studienzeitraum (Safety Population)..... | 13 |
| Tabelle 6: Ergebnisse zu Blutungsereignisse gesamt und Inzidenz von mindestens 10 Prozent in einem Studienarm in der Sicherheitspopulation der Studie HERCULES (Quelle CSR: Table 14.3.1.11.1 (posthoc analysis))..... | 14 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| (a)TTP | (erworbene) thrombotisch-thrombozytopenische Purpura |
| (S)UEs | (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl |
| PT | Preferred Term/s |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | Systemorganklasse/n |
| SUE | schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| UE | unerwünschte/s Ereignis/se |
| VerfO | Verfahrensordnung |

1 Hintergrund

Caplacizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Menschen in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. Oktober 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie HERCULES für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Studie der Phase-III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Nach der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen und der Anhörung im UA Arzneimittel erfolgte eine Datennachforderung an den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und ein Folgeauftrag mit nachstehendem Inhalt an die Fachberatung Medizin.

2 Fragestellung

Der Unterausschuss Arzneimittel bittet um die zusätzliche Auswertung folgender Endpunkte, vorbehaltlich der [vom pU] nachzuliefernden Unterlagen:

- Kombiniertes Endpunkt in der Operationalisierung aTTP-bedingter Tod, schwere thromboembolische Ereignisse und Rezidive sowie Darstellung der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte
- Kombiniertes Endpunkt in der Operationalisierung aTTP-bedingter Tod und schwere thromboembolische Ereignisse (ohne Rezidive) sowie Darstellung der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte
- Mortalitätsdaten und der Daten zu den thromboembolischen Ereignissen über die gesamte Studiendauer (Studie HERCULES)
- SUEs ohne TTP-Episoden und ohne Ereignisse, die bereits unter dem Endpunkt thromboembolische Ereignisse erfasst wurden
- Blutungsereignisse als UE von besonderem Interesse
- Hospitalisierungsraten

Es erfolgte eine Sichtung und Bewertung der am 19. Februar 2019 im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen des pU unter Berücksichtigung der Inhalte der Nutzenbewertung. Mit

diesem Amendment werden die zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten und Analysen ergänzend dargestellt und bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Caplacizumab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Herstellerdossier zur Nutzenbewertung, Wirkstoff: Caplacizumab, Stand: 26. September 2018;
- Nutzenbewertung G-BA, Wirkstoff: Caplacizumab vom 2. Januar 2019;
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Januar 2019 und
- Schriftliche Stellungnahme nach der mündlichen Anhörung des pU vom 19. Februar 2019
 - mit Datentabellen und StatXact-Ausgaben.

4 Ergebnisse

4.1 Kombiniertes Endpunkt in der Operationalisierung aTTP-bedingter Tod, schwere thromboembolische Ereignisse und Rezidive sowie Darstellung der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte

Zitat aus dem Dokument Datentabellen vom 19. Februar 2019:

Tabelle 2: Ergebnisse der HERCULES Studie für den kombinierten Endpunkt bestehend aus aTTP-bedingtem Tod, aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall) oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (Operationalisierung 1)

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

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

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

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

Zur offenen Frage aus der Nutzenbewertung zur Operationalisierung der „schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse“ nimmt der pU Stellung.

Zitat der Nutzenbewertung:

Für eine nachvollziehbare Operationalisierung fehlt die Definition von „schwerwiegend“ und es fehlen Angaben zum Auftrag des Bewertungskomitees und welche Informationen es zur Verfügung gestellt bekommt. Unklar ist zudem die Reduktion auf die Beispiele „Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, Lungenembolie oder bestätigte tiefe Venenthrombose“.

Zitat aus dem Dokument Stellungnahme vom 19. Februar 2019:

Die endgültige Festlegung, ob es sich beim Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses um ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis (z.B. zerebrovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose) handelte oder nicht, wurde von einem verblindeten, unabhängigen Komitee getroffen. Dazu mussten diesem Komitee zusätzliche klinische Informationen übermittelt werden, wie Beginn und Dauer der Symptome, Ergebnisse körperlicher Untersuchungen, MRTs oder CTs, EKGs, Laborwerte, Lungen-Ventilations/Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschalluntersuchungen, post-mortem Berichte. Nur Ereignisse, die nach Begutachtung durch dieses Komitee bestätigt wurden, gingen in die Analysen mit ein.

Zur ergänzenden Frage aus der Anhörung zur Unsicherheit im Zusammenhang mit dem cross-over von Erkrankten, die in eine open-Label Behandlung mit Caplacizumab wechselten, nimmt der pU Stellung.

Zitat aus dem Dokument Stellungnahme vom 19. Februar 2019:

Gemäß statistischem Analyseplan werden verschiedene Auswertungsperioden für die HERCULES Studie definiert. Für die nachgereichten Datentabellen sind die Perioden „Double Blind (DB) Treatment“ (dort als „Behandlungsphase“ bezeichnet) und die „overall study period“ (dort als „Gesamtstudiendauer“ bezeichnet) maßgeblich. Letztere umfasst sowohl die Doppel-Blindphase, als auch die open-label Caplacizumab Phase (für Patienten mit Rezidiven) und die 28-tägige follow-up Phase ohne Studienmedikation.

Die zugehörigen Analysen wurden nach folgenden Prinzipien durchgeführt: vor einem Wechsel auf eine open-label Behandlung mit Caplacizumab wurde gemäß Randomisierung ausgewertet (as-randomized analysis), nach einem Wechsel entsprechend der tatsächlichen Behandlung (as-treated analysis). Letzteres ist insbesondere bei den Sicherheitsendpunkten von Relevanz, da somit ausgeschlossen ist, dass behandlungsbedingte (schwere) unerwünschte Ereignisse, die bei Placebo-Patienten auftraten, die wegen eines Rezidivs auf open-label Caplacizumab umgesetzt wurden, fälschlicherweise Placebo zugeordnet wurden. Dies ist bei den vorliegenden Auswertungen über die Gesamtstudiendauer zu beachten.

Bewertung

Die Analysen zum kombinierten Endpunkt in der *Behandlungsphase* waren im Studienprotokoll geplant und lagen im Herstellerdossier als Ergebnisse eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test mit Anpassung für die GCS-Kategorie (Stratifikationsfaktor bei der Randomisierung) vor.

Zitat der Nutzenbewertung:

Sekundäre Schlüsselendpunkte (hierarchisch gelistet)

1. Anteil der Personen mit TTP-bezogenem Tod, einem Wiederauftreten von TTP oder mindestens einem behandlungsbedingtem großen thromboembolischen Ereignis (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie oder TVT) während der Behandlungszeit der Studie (einschließlich Verlängerungen).

Auch nach den ergänzenden Ausführungen des pU ist unklar wie die „schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse“ erfasst wurden. Bis auf den akuten Myokardinfarkt sind sie nicht ausdrücklich in der Erfassung „klinisch bedeutsamer TTP-Ereignisse“ enthalten.

Zitat der Nutzenbewertung:

*Bei der Betrachtung ist zu berücksichtigen, dass die Wirksamkeit in der Studie **HERCULES** unter anderem über die Erfassung klinisch bedeutsamer TTP-Ereignisse bewertet wurde. Mit der Einschätzung waren das Datum des Beginns, der Schweregrad und das Ergebnis der folgenden Parameter zu erfassen:*

- *Neurologische Symptome*
- *Kardiovaskuläre Symptome*
 - *Erhöhte kardiale Troponine (Wert und lokale Obergrenze des Referenzbereichs)*
 - *Akuter Myokardinfarkt (EKG-Befund)*
 - *Leitungsstörungen (EKG-Befund)*
 - *abnorme Repolarisierung (EKG-Befund)*
 - *Herzversagen (Schwere)*
 - *Sonstige (sind festzulegen)*
- *Exazerbation*
- *Rückfall während der Behandlung mit der Studienmedikation*
- *Rückfall nach der Behandlung mit der Studienmedikation*
- *Tod wegen TTP*
- *Sonstige (sind festzulegen)*

Anzunehmen ist eine Erfassung als unerwünschtes Ereignis mit zusätzlicher Bewertung durch das verblindete, unabhängige Komitee.

Die Analyse für die *Gesamtstudiendauer* war nicht Bestandteil der Studienplanung und wurde post hoc für den G-BA durchgeführt. Über die fünf Personen (siehe Tabelle 1) im Caplacizumabarm, die nach der Behandlungsphase ein Ereignis aus dem kombinierten Endpunkt erlitten, gibt es keine Informationen. Die Analyse erfolgte nicht analog der ursprünglich geplanten als Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test mit Anpassung für die Glasgow-Coma-Scale-Kategorie (Stratifikationsfaktor

bei der Randomisierung). Für die Aussagesicherheit ergeben sich daraus keine wesentlichen Einschränkungen.

Bei den Auswertungen über die *Gesamtstudiendauer* ist zu beachten, dass nach dem **Wechsel** von 26 Menschen aus dem Placeboarm **in eine open-Label Behandlung mit Caplacizumab** Ereignisse des kombinierten Endpunktes in der ITT-Population fälschlicherweise Placebo zugeordnet werden können. Bei Nutzenereignissen könnte die Interpretation zu Ungunsten von Caplacizumab ausfallen, bei Schadenereignissen jedoch zu Gunsten von Caplacizumab. In der vorliegenden Kombination sind Sicherheitsendpunkte und Morbiditätspunkte zusammengefasst. Für eine ergänzende Analyse in der PP-Population („as-treated“) wären Fallzahlen von $n = 72$ für Caplacizumab und $n = 47$ (64,4 %) für Placebo zu erwarten. Diese Analysen liegen nicht vor.

Fazit: Die Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten Mortalität, Rezidive (Exazerbationen und Rückfälle) und schwerwiegende thromboembolische Ereignisse der doppelblinden *Behandlungsphase* (siehe Tabellen 14, 16 und 17 der Nutzenbewertung) haben die größte Aussagesicherheit. Die Notwendigkeit zusätzlich den kombinierten Endpunkt abzubilden ist zu diskutieren.

Nach der doppelblinden Behandlungsphase sind die Ergebnisse vergleichender Analysen der Einzelkomponenten nur eingeschränkt für die Ableitung der Nutzenbewertung geeignet. Als kombinierter Endpunkt ist keine Interpretation mehr möglich.

Über die Relevanz des Endpunktes „schwerwiegende thromboembolische Ereignisse“ bei weiterhin bestehenden Unsicherheiten in der Operationalisierung ist vorher abschließend zu diskutieren.

4.2 Kombiniertes Endpunkt in der Operationalisierung aTTP-bedingter Tod und schwere thromboembolische Ereignisse (ohne Rezidive) sowie Darstellung der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte

Zitat aus dem Dokument Datentabellen vom 19. Februar 2019:

Tabelle 3: Ergebnisse der HERCULES Studie für den kombinierten Endpunkt bestehend aus aTTP-bedingtem Tod oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen (Operationalisierung 2)

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

^a aTTP-bedingter Tod, schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis

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

Bewertung

Diese Endpunktkombination war im Studienprotokoll nicht vorgesehen und wurde post hoc für den G-BA durchgeführt. Ohne die Rezidive handelt sich um eine Kombination von Ereignissen aus des Analysen zu Sicherheit des Wirkstoffes.

Fazit: Das Fazit zum oben diskutierten Endpunkt gilt mit der ergänzenden Einschränkung der post hoc Planung und Durchführung.

4.3 Mortalitätsdaten und Daten zu den thromboembolischen Ereignissen über die gesamte Studiendauer (Studie HERCULES)

Zitat aus dem Dokument Datentabellen vom 19. Februar 2019:

Tabelle 4: Ergebnisse der HERCULES Studie für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse

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

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

Bewertung

Die Analysen sowohl zur Mortalität als auch zu thromboembolischen Ereignissen waren im Studienprotokoll als Sicherheitsanalysen geplant und durchgeführt und lagen im Herstellerdossier vor. Mortalitätsdaten über die gesamte Studiendauer sind Inhalt der Nutzenbewertung. Die geplante Erhebung und Analyse zu thromboembolischen Ereignissen war Inhalt der Nutzenbewertung nicht jedoch ihre Ergebnisse.

Zitat der Nutzenbewertung:

Andere sekundäre Endpunkte

...

- Anteil der Personen mit mindestens einem therapiebedingtem thromboembolischen Ereignis (basierend auf den standardisierten MedDRA Query [SMQ] Embolien und Thrombosen [arteriell, venös und Gefäßtyp nicht spezifiziert und gemischt arteriell und venös]).

Bei den Auswertungen über die Gesamtstudiendauer ist zu beachten, dass nach dem Wechsel von 26 Menschen aus dem Placeboarm in eine open-Label Behandlung mit Caplacizumab Ereignisse des kombinierten Endpunktes in der Sicherheitspopulation („as-randomized“) fälschlicherweise Placebo zugeordnet werden können. Bei Schadenereignissen könnte die

Interpretation zu Gunsten von Caplacizumab ausfallen. In der Caplacizumabgruppe „as-treated“ mit 97 behandelten Personen traten in der Gesamtstudiendauer 24 thromboembolische Ereignisse bei 18 Erkrankten auf. Für die Placebogruppe „as-treated“ mit 47 Behandelten liegen keine Zahlen vor. Die Todesfälle sind in der Nutzenbewertung bereits ausreichend transparent abgebildet (siehe Tabelle 14 der Nutzenbewertung).

Fazit: Wegen der begrenzten Aussagekraft der nachgereichten Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind die Ergebnisse der Sicherheitspopulation aus der Behandlungsphase für die Bewertung vorzuziehen. Über eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen ist abschließend zu diskutieren. Eine Doppelzählung der schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse (siehe oben) als Teilmenge ist nicht auszuschließen.

4.4 SUEs ohne TTP-Episoden und ohne Ereignisse, die bereits unter dem Endpunkt thromboembolische Ereignisse erfasst wurden

Zur Fragestellung wurden vom pU keine Daten nachgeliefert.

4.5 Blutungsereignisse als UE von besonderem Interesse

Zitat aus dem Dokument Stellungnahme vom 22. Januar 2019:

Definition und Angaben von UEs von besonderem Interesse (UEBIs)

Anmerkung:

Der G-BA führt aus, dass die Festlegung der UEs mit besonderem Interesse (UEBIs) fehlt.

Der pU merkt dazu an, dass die UEs, welche im Bereich der aTTP von besonderer Relevanz sind, nämlich die Blutungsereignisse, im Dossier detailliert aufgeführt wurden (siehe Modul 4, S.133, Tabelle 4-63):

Tabelle 5: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse HERCULES Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB Studienzeitraum (Safety Population)

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

Blutungsereignisse wurden basierend auf dem SMQ 'HAEMORRHAGE' (NARROW) ohne die Laborparameter extrahiert. Der Denominator der Proportionsberechnung (Prozent) ist die Gesamtpopulation pro Behandlungsarm in der Safetypopulation. Die statistischen Maßzahlen wurden mit SAS und deren PROC LOGISTIC für die Odds Ratios und PROC FREQ für die Relativen Risiken sowie der Risikodifferenz berechnet. Es gab eine „Continuity Correction“ von 0.5 bei der Berechnung der Odds Ratios, wenn kein Ereignis eingetreten ist. UEs wurden gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 20.0) kodiert.

Bewertung

Im Abschnitt „3.5. ADVERSE EVENT EVALUATION AND REPORTING“ des Studienprotokolls gibt es keinen Absatz zur geplanten Beobachtung von UEs mit besonderem Interesse. Im Abschnitt „3.4. ASSESSMENTS“ gibt es folgenden Absatz zu UEs mit Interesse:

Unerwünschte Ereignisse von Interesse

In den Aufzeichnungen zu unerwünschten Ereignissen muss das Studienpersonal angeben, ob das UE auf eine erhöhte Blutungsneigung hinweist, die durch offene Blutungen, Hämatome, Petechien und andere sichtbar wird.

Differenzierte Aussagen zur Operationalisierung sind nicht zu identifizieren.

Im Studienbericht werden die Analysen zu den Blutungsereignissen als post hoc gekennzeichnet. Die Unsicherheit zur Qualität der Studienplanung und -durchführung zu diesen unerwünschten Ereignissen bleiben bestehen.

Tabelle 6: Ergebnisse zu Blutungsereignisse gesamt und Inzidenz von mindestens 10 Prozent in einem Studienarm in der Sicherheitspopulation der Studie HERCULES (Quelle CSR: Table 14.3.1.11.1 (posthoc analysis))

| HERCULES | Caplacizumab | Placebo |
|--|---------------------|-----------------------------|
| doppelblinde Behandlungsphase während des täglichen Plasmaaustausches | 71 (99) | 73 (100) |
| <i>Anzahl n (%)</i> | | |
| Blutungsereignisse gesamt | 27 (38,0) | 19 (26,0) |
| Zahnfleischbluten | 8 (11,3) | 0 |
| Nasenbluten | 9 (12,7) | 1 (1,4) |
| doppelblinde Behandlungsphase nach dem täglichen Plasmaaustausches | 65 (90) | 64 (88) |
| <i>Anzahl n (%)</i> | | |
| Blutungsereignisse gesamt | 36 (55,4) | 40 (62,5) |
| Nasenbluten | 15 (23,1) | 1 (1,6) |
| Thrombotische thrombozytopenische purpura | 3 (4,6) | 28 (43,8) |
| gesamte Behandlungsphase (as-randomized) | 71 (99) | 73 (100) |
| <i>Anzahl n (%)</i> | | |
| Blutungsereignisse gesamt | 46 (64,8) | 48 (65,8) |
| gesamte Behandlungsphase (as-treated) | 97 | 47 (64)¹⁾ |
| <i>Anzahl n (%)</i> | | |
| Blutungsereignisse gesamt | 64 (66,0) | k.A. |
| gesamte Studie (as-randomized) | 71 (99) | 73 (100) |
| <i>Anzahl n (%)</i> | | |
| Blutungsereignisse gesamt | 49 (69,0) | 49 (67,1) |
| gesamte Studie (as-treated) | 97 | 47 (64)¹⁾ |
| <i>Anzahl n (%)</i> | | |
| Blutungsereignisse gesamt | 69 (71,1) | k.A. |
| Open-label-Phase | 28 (19) | |
| <i>Anzahl n (%)</i> | | |
| Blutungsereignisse gesamt | | 20 (71,4) |

1) zu erwarten wären 47 Personen, die „as-treated“ nur Placebo erhalten haben.

Insgesamt traten während des täglichen Plasmaaustausches der doppelblinden *Behandlungsphase* bei 19 von 73 Erkrankten der Placebogruppe (26,0 Prozent)

Blutungsereignisse auf. In der Caplacizumabgruppe waren 27 von 71 Erkrankten betroffen (38,0 Prozent). Während der doppelblinden *Behandlungsphase* nach dem täglichen Plasmaaustausch traten bei 40 von 64 Erkrankten der Placebogruppe (62,5 Prozent) Blutungsereignisse auf. In der Caplacizumabgruppe waren 36 von 65 Erkrankten betroffen (55,4 Prozent). Zu beachten ist, dass das Auftreten der TTP als UE in den Blutungsereignissen enthalten ist. Nasen- und Zahnfleischbluten treten in der doppelblinden *Behandlungsphase* statistisch signifikant häufiger in der Caplacizumabgruppe auf. Quetschungen und Prellungen sind numerisch doppelt so häufig in der Placebo- im Vergleich zur Caplacizumabgruppe gezählt. TTP als UE ist häufiger in der Placebogruppe (43,8 Prozent) als in der Caplacizumabgruppe (4,6 Prozent) aufgetreten. Die weiterhin beobachteten Blutungsereignisse traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf.

Bei den Auswertungen über die *Gesamtstudiendauer* ist zu beachten, dass nach dem **Wechsel** von 26 Menschen aus dem Placebogruppe **in eine open-Label Behandlung mit Caplacizumab** Ereignisse der Endpunkte in der Sicherheitspopulation („as-randomized“) fälschlicherweise Placebo zugeordnet werden können. Bei Schadenereignissen könnte die Interpretation zu Gunsten von Caplacizumab ausfallen. In der Caplacizumabgruppe „as-treated“ mit 97 behandelten Personen traten in der Gesamtstudiendauer 172 Blutungsereignisse bei 64 Erkrankten auf. Für die Placebogruppe „as-treated“ mit 47 Behandelten liegen keine Zahlen vor.

Fazit: Die vorgelegten Daten erlauben keine (sicheren) Aussagen über einen medianen Zeitraum von 23 Tagen für die Placebogruppe und 35 Tagen für die Caplacizumabgruppe (*doppelblinde Behandlungsphase*) hinaus.

4.6 Hospitalisierungsraten

Zitat aus dem Dokument Stellungnahme vom 19. Februar 2019:

Aufgrund der potentiellen Letalität der aTTP, insbesondere auch in der Akutphase, und der erforderlichen Behandlung mittels Plasmapherese werden alle betroffenen Patienten in eine entsprechend ausgestattete Klinik eingewiesen. Daher beträgt die initiale Hospitalisierungsrate 100 %. Diese Angabe wurde im Rahmen der Anhörung auch von Prof. Wörmann aus der klinischen Praxis bestätigt.

Da sich, wie bereits weiter oben ausgeführt, Patienten, die ein Rezidiv erleiden, in derselben lebensbedrohlichen Situation befinden, wie Patienten mit einer initialen aTTP-Episode und dementsprechend auch dieselbe Behandlung benötigen, ist auch bei diesen Patienten von einer 100 %-igen Hospitalisierungsrate (Re-Hospitalisierung) auszugehen.

Die vorstehenden Aussagen werden auch durch die Angaben im klinischen Studienbericht gestützt: in der Initialphase wurden für 72 von 73 Patienten (99%) in der Placebo-Gruppe und 71 von 71 Patienten (100 %) in der Caplacizumab-Gruppe Angaben zur Dauer der Hospitalisierung dokumentiert. Für Patienten, die ein Rezidiv erlitten waren es 28 von 28 (100 %).

Bewertung

Die Ergebnisse zur Hospitalisierung sind in der Tabelle 18 der Nutzenbewertung vollständig abgebildet.

Bei den Auswertungen über die *gesamte Behandlungsphase* und *Gesamtstudiedauer* ist zu beachten, dass nach dem **Wechsel** von 26 Menschen aus dem Placeboarm **in eine open-Label Behandlung mit Caplacizumab** Ereignisse des Endpunktes in der ITT-Population fälschlicherweise Placebo zugeordnet werden können. Bei Nutzenereignissen könnte die Interpretation zu Ungunsten von Caplacizumab ausfallen. Für eine ergänzende Analyse in der PP-Population („as-treated“) wären Fallzahlen von n = 72 für Caplacizumab und n = 47 (64,4 %) für Placebo zu erwarten. Diese Analysen liegen nicht vor.

Fazit: Die Inhalte der Nutzenbewertung zum Endpunkt Hospitalisierungen haben Bestand.