

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Caplacizumab (Cablivi®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 1B

*Behandlung der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg*

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 03.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
1.1 Administrative Informationen .....	11
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	12
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	38

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	11
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	12
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-7: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für HERCULES (ITT Population) .....	23
Tabelle 1-8: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens .....	24
Tabelle 1-9: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für HERCULES .....	25
Tabelle 1-10: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	26
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	36
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-16: Auflistung der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen .....	39

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (Eigene Darstellung) .....	13
Abbildung 1-2: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen.....	21
Abbildung 1-3: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen .....	22

### Abkürzungsverzeichnis

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Obere Normgrenze (upper limit of normal)
ULvWF	Ultralanger von Willebrand-Faktor
VerfO	Verfahrensordnung
vWF	von Willebrand-Faktor
vWF-Ag	von-Willebrand-Faktor-Antigen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Begriffsdefinition**

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
Mikrovaskuläre Thromben (Mikro-Thromben)	Bei der aTTP bilden sich durch eine schwere Defizienz der vWF-prozessierenden Protease ADAMTS-13 an den entstehenden ULvWF-Multimeren durch die pathologische Bindung von Thrombozyten unzählige 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 Ischämie und die Schädigungen des nachgeschalteten Gewebes von entscheidender Bedeutung sind, verwenden wir im weiteren Dokument primär ‚mikrovaskuläre Thromben‘.
Placebo (-Arm)	Placebo wurde in der randomisierten-kontrollierten Phase-III Studie, HERCULES, in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“).
Caplacizumab(-Arm)	Caplacizumab wurde in der randomisierten-kontrollierten Phase-III Studie, 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>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH z. Hd. Herrn Dr. Carsten Kienitz (Manager EbM/HEOR)
<b>Anschrift:</b>	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

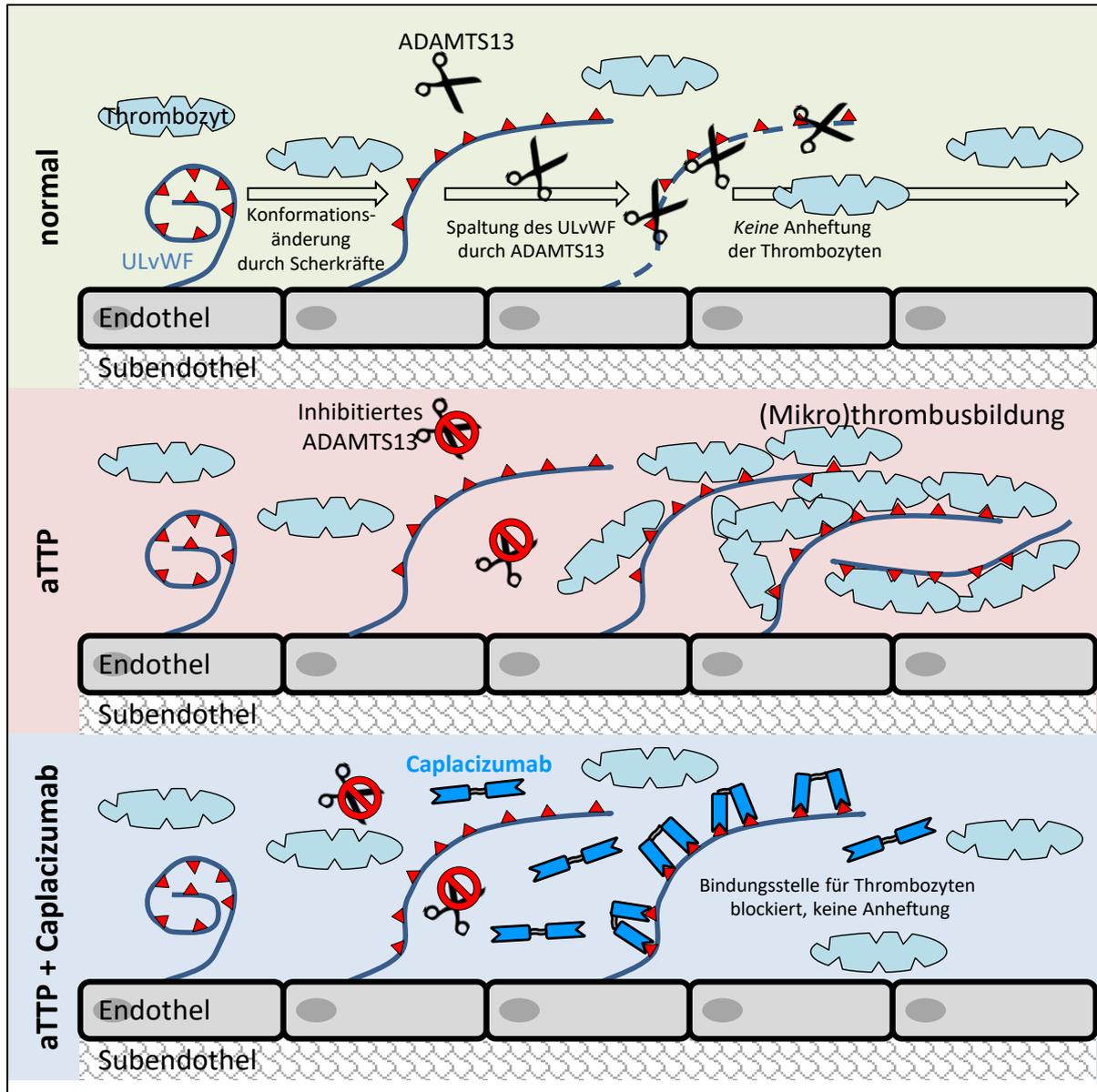
<b>Wirkstoff:</b>	<b>Caplacizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Cablivi®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B01AX07</b>

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

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

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

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



Endothelzellen sezernieren ULvWF. Scherkräfte bewirken eine Konformationsänderung, die die Bindungsstellen für die Thrombozyten freilegt. ADAMTS13 spaltet den ULvWF, so dass keine größeren Konglomerate entstehen. Bei der aTTP ist ADAMTS13 durch Autoantikörper inhibiert, ULvWF kann nicht mehr adäquat gespalten werden, so dass Thrombozyten sich anlagern können und 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 1-1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (Eigene Darstellung)

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Cablivi <sup>®</sup> wird zur Behandlung von <b>Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg</b> , die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura ( <i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i> , aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet	09. Juni 2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		Nicht definiert*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

\*aufgrund des Orphan-Drug Status von Caplacizumab wurde gemäß G-BA Verfahrensordnung keine ZVT definiert

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

Für die Erstellung des Cablivi<sup>®</sup>-Erwachsenendossiers wurde am 12. Oktober 2017 ein Beratungsgespräch gem. §8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und dem G-BA durchgeführt. In der finalen Niederschrift dieses Beratungsgesprächs (2017-B-146) bestätigte der G-BA die Besonderheit des Orphan Drug Status von Caplacizumab 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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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.“

Dieser Orphan-Drug Status besteht auch für die Indikationserweiterung von Caplacizumab zur Behandlung von Jugendlichen mit aTTP ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.

Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definiert.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde auf Basis der bestverfügbaren Evidenz durchgeführt. Die bestverfügbare Evidenz besteht dabei zum einen in einem Evidenztransfer der Ergebnisse existierender randomisierter, kontrollierter Studien an Erwachsenen auf jugendliche Patienten. Basierend auf diesen Studien wurde ein im Folgenden näher beschriebenes pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Populationsmodell entwickelt, welches im Rahmen des vereinbarten Paediatric Investigation Plan (EMA-001157-PIP-01-11-M02) für die pädiatrische bzw. jugendliche Population erstellt wurde. Für den Evidenztransfer im Rahmen dieses Dossiers werden jedoch lediglich die Ergebnisse einer existierenden randomisierten, kontrollierten Studie (HERCULES, ALX0681-C301) herangezogen. Denn obwohl Caplacizumab im Rahmen der initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit anhand zweier randomisierter, kontrollierter, multizentrischer Studien nachgewiesen hat (TITAN, HERCULES), zog der G-BA lediglich die Ergebnisse der HERCULES Studie für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran. Zum anderen gehören zwei Einzelfallberichte, in denen jeweils die Behandlung von einer jugendlichen aTTP-Patientin mit Caplacizumab beschrieben wird, zur bestverfügbaren Evidenz und werden im Rahmen dieses Dossiers beschrieben.

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg angewendet wird. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (similarity) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht:

- Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
- Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
- Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können als erfüllt angesehen werden:

**Zu 1. Der Wirkmechanismus von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Caplacizumab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf wie in der Population der Erwachsenen.

**Zu 2. Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Wie in Modul 3 dargestellt, sind die Pathophysiologie und das klinische Bild der aTTP bei Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen nach bisherigen Registerauswertungen vergleichbar. Ebenso ist in Modul 3 dargestellt, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP auf Basis publizierter Literatur ein mit den Erwachsenen vergleichbares Behandlungsschema belegen lässt. In einer englischen aTTP Kohorte bestehend aus sieben Kindern und Jugendlichen wurde die Mehrheit (86%) mit Plasmaaustausch behandelt; alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression und fast alle (86%) wurden zusätzlich auch mit Rituximab behandelt. In einer japanischen aTTP Kohorte, bestehend aus 17 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (88%) mit Plasmaaustausch behandelt, alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression, und ein Patient (6%) wurde auch mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarb ein Kind (6%) an der aTTP. In der größten publizierten französischen aTTP Kohorte, bestehend aus 45 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

(87%) mit Plasmaaustausch und ca. die Hälfte (47%) zusätzlich mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarben vier Kinder / Jugendliche (9%) an der aTTP.

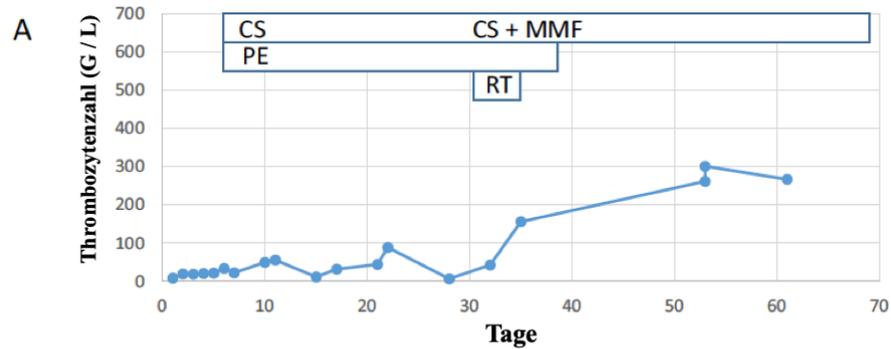
Nach dem, was über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht auch für die pädiatrische Bevölkerung; insbesondere für Jugendliche, bei denen die aTTP im Vergleich zu jüngeren Kindern häufiger auftritt.

**Zu 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

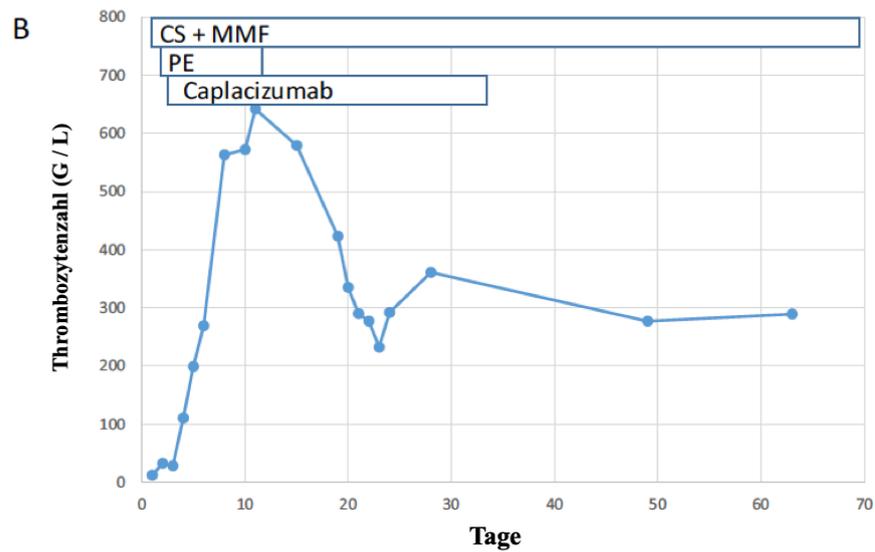
Basierend auf dem bereits erwähnten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell ist davon auszugehen, dass die Exposition gegenüber Caplacizumab und die Suppression des vWF-AG bei einer Dosierung von 10 mg / Tag bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg, jeweils vergleichbar ist. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, wie nachfolgend dargestellt, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

- Der Einzelfallbericht von der Charité Berlin zeigt, dass Caplacizumab auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer aTTP und auch bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender aTTP wirksam ist. Die Thrombozytenzahl normalisierte sich innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Anwendung von Caplacizumab (siehe Abbildung 1-2). Eine Behandlung der jungen Patientin auf der Intensivstation war nicht erforderlich, so dass diese frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte. Die Behandlung mit Caplacizumab wurde ambulant weitergeführt. Eine katheterbedingte Septikämie, wie sie in der ersten Episode registriert wurde, trat wahrscheinlich aufgrund der kürzeren Zeit, in der der PA (und damit der Katheter selbst) benötigt wurde, nicht auf.



ADAMTS13	Tag 4	Tag 17	Tag 49	
Antigen	0.07	0.31	0.71	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	32	59	Norm: 40-120 %
Antibody	> 85	2.3	n.d.	Norm: < 12 IU/mL

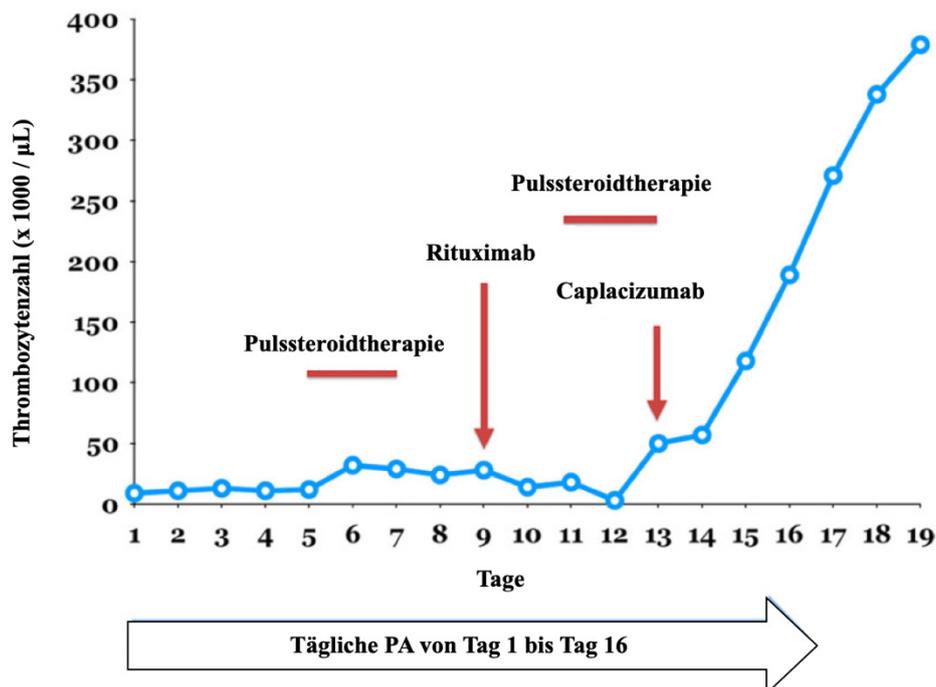


ADAMTS13	Tag 2	Tag 7	Tag 14	Tag 40	
Antigen	0.07	0.42	0.39	0.61	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	49	42	62	Norm: 40-120 %
Antibody	57.4	0.9	1.3	0.3	Norm: < 12 IU/mL

Legende: A Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten Episode der aTTP. ADAMTS13-bezogene Parameter sind angegeben. CS, Kortikosteroide; PE, Plasmaaustausch; MMF, Mycophenolatmofetil; RT, Rituximab. B Verlauf der Thrombozytenzahl während der zweiten Episode der aTTP. Es werden ADAMTS13-bezogene Parameter angegeben.

Abbildung 1-2: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

- Der Einzelfallbericht aus den USA zeigt, dass das Thrombozytenansprechen trotz der Behandlung mit PA und der Intensivierung der immunsuppressiven Therapie über die ersten 12 Tage suboptimal und kritisch war. Nach Beginn der anschließenden Caplacizumab Therapie normalisierten sich die Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Caplacizumab-Gabe (Tag 13) (siehe Abbildung 1-3). In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden und die Patientin erhielt 30 Tage lang nach Absetzen des PA Caplacizumab. Die Patientin wies sechs Monate nach Hospitalisierung weiterhin normale Thrombozytenzahlen auf.



Legende: Diagramm mit der Entwicklung der Thrombozytenzahl von der Aufnahme bis zur Entlassung einer Patientin. Nach Beginn des oralen Prednison- und täglichen Plasmaaustauschs erhielt die Patientin eine Dosis Rituximab und zwei Gaben hochdosierten Pulssteroids (Methylprednisolon 1000 mg/Tag x 3 Tage) mit suboptimalem Ansprechen, bevor an Tag 13 nach Aufnahme Caplacizumab verabreicht wurde. Es wird nicht angegeben, über wieviele Tage sich die ambulante Gabe von Caplacizumab erstreckt.

Abbildung 1-3: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Basis der vorstehenden Ausführungen können die aus der HERCULES Studie vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten hier im Rahmen eines Evidenztransfers ebenfalls herangezogen werden.

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunsuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab.

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

Der Gesamtergebnisüberblick zu Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 1-7 abgebildet.

Tabelle 1-7: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für HERCULES (ITT Population)

Patientenrelevante Effektivitätseindpunkte	HERCULES			
	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert
Gesamt-Mortalität (DB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
aTTP-bezogene Mortalität (DB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
Exazerbationen (DB Zeitraum) - n (%)	3 (4,2)	28 (38,4)	RR 0,11 [0,03; 0,34]	<0,0001
Rückfall (30-Tage Nachbeobachtungszeitraum) - n (%)	6 (8,3)	0 (0,0)	Peto OR 8,055 [1,58; 41,07]	0,012
Therapieresistenz (Benhamou-Definition) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,2)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
Therapieresistenz (Scully-Definition) - n (%)	0 (0,0)	5 (7,0)	Peto OR 0,130 [0,02; 0,77]	0,024
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse - (DB Zeitraum) - n (%)	6 (8,3)	6 (8,2)	RR 1,01 [0,34; 3,00]	0,98
Krankenhaustage (DB Zeitraum) - Mittelwert (SD)*	9,9 (5,9)	14,4 (10,4)	MWD -4,58 [-7,36; -1,79] Hedges'g=0,54 [0,20; 0,87]	0,001
Tage auf ITS (DB Zeitraum) - Mittelwert (SD)**	3,4 (2,1)	9,7 (11,0)	MWD -6,31 [10,63; -1,99] Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	0,005

N=Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalysen Gruppe; n=Anzahl der Patienten mit Ereignissen, % Prozentsatz von n basierend auf N; \*bezogen auf Patienten mit Krankenhausaufenthalt n=73 Placebo, n=71 Caplacizumab; \*\*bezogen auf Patienten mit ITS Aufenthalt; n=27 Placebo, n=28 Caplacizumab

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen für die Wirksamkeitsendpunkte wird gemäß Tabelle 1-8 abgeleitet.

Tabelle 1-8: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	Behandlungsphase Caplacizumab vs. Behandlungsphase Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Mortalität (Gesamt mortalität)</b>		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>aTTP-bezogene Mortalität</b>		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Morbidity - Exazerbation (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	3 (4,2) vs. 28 (38,4) RR=0,11 [0,03; 0,34] p<0,0001	<b>Ausmaß Zusatznutzen: erheblich</b>
<b>Morbidity - Rückfall (Kategorie schwerwiegend)*</b>		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	6 (8,3) vs. 0 (0) Peto OR =8,055 [1,58; 41,07] p=0,012	<b>Ausmaß geringerer Nutzen: erheblich</b>
<b>Morbidity - Therapierefraktarität (Benhamou-Definition; Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 3 (4,2) Peto OR =0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Morbidity - Therapierefraktarität (Scully-Definition; Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 5 (7,0) Peto OR =0,130 [0,02; 0,77] p=0,024	<b>Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich</b>
<b>Morbidity - Thromboembolische Ereignisse (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	6 (8,5) vs. 6 (8,2) RR=1,01 [0,34; 3,00] p=0,980	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Tage auf Intensivstation – (DB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=28) Caplacizumab; N=27 Placebo	MWD=-6,31 Tage [-10,63; -1,99]; p=0,005 Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	<b>Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar</b>
<b>Krankenhaustage – (DB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71) Caplacizumab; N=73 Placebo	MWD=-4,58 Tage [-7,36; -1,79]; p=0,001 Hedges'g=0,54 [0,203; 0,865]	<b>Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar</b>

\* Daten beziehen sich auf die Nachbeobachtungsphase.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ist in Tabelle 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-9: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für HERCULES

Unerwünschte Nebenwirkungen	HERCULES			
	Caplacizumab (N=71)	Placebo (N=73)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert
Patienten mit $\geq 1$ UE – n (%)	68 (95,8)	70 (95,9)	RR 0,999 [0,933;1,069]	0,9723
Patienten mit $\geq 1$ SUE - n (%)	19 (26,8)	39 (53,4)	RR 0,501 [0,322;0,778]	0,0021
UEs mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,135 [0,01; 1,32]	0,085
Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	44 (62,0)	34 (46,6)	RR 1,331 [0,980;1,807]	0,0672
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	5 (7,0)	9 (12,3)	RR 0,5712; [0,1574; 1,684]	0,3059
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	4 (5,6)	5 (6,8)	RR 0,823 [0,230;2,939]	0,7637
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	40 (56,3)	31 (42,5)	RR 1,327 [0,948;1,857]	0,0997
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	9 (12,7)	4 (5,5)	RR 2,313 [0,746;7,173]	0,1463

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch für die Sicherheitsendpunkte wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studienergebnisse (HERCULES) durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 1-10 dargestellt.

Tabelle 1-10: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt Sicherheit (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (Kategorie nicht schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	68 (95,8) vs. 70 (95,9) RR = 0,999 [0,933;1,069] p=0,9723	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	19 (26,8) vs. 39 (53,4) RR 0,501 [0,322;0,778] p=0,0021	<b>Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich</b>
<b>UEs mit Todesfolge (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	0 (0,0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,135 [0,014; 1,321] p=0,0854	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>Blutungsereignisse (ohne TTP) (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	44 (62,0) vs. 34 (46,6) RR 1,331 [0,980;1,807] p=0,0672	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>UEs die zum Abbruch der Studie führten (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	9 (12,3) vs. 5 (7,0) RR 0,571 [0,201; 1,621] p=0,293	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	4 (5,6) vs. 5 (6,8) RR 0,823 [0,230; 2,939] p=0,7637	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie nicht schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	40 (56,3) vs. 31 (42,5) RR 1,327 [0,948; 1,857] p=0,0997	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
<b>SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie schwerwiegend)</b>		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	9 (12,7) vs. 4 (5,5) RR 2,313 [0,746; 7,173] p=0,1463	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

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

Darüber hinaus ist Caplacizumab eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit anhand zweier randomisierter, kontrollierter, multizentrischer Studien nachweisen konnte. Der G-BA zog jedoch lediglich die Ergebnisse einer dieser Studien (HERCULES) für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran, weshalb in diesem Dossier der Fokus auf den Ergebnissen der HERCULES Studie unter Berücksichtigung des vorstehend beschriebenen Evidenztransfers liegt.

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg angewendet wird. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen. Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (similarity) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen

werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht:

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können als erfüllt angesehen werden:

### **Zu 1. Der Wirkmechanismus von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Caplacizumab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf wie in der Population der Erwachsenen.

### **Zu 2. Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Wie in Modul 3 dargestellt, sind die Pathophysiologie und das klinische Bild der aTTP bei Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen nach bisherigen Registerauswertungen vergleichbar (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016, Reese et al., 2013). Ebenso ist in Modul 3 dargestellt, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP auf Basis publizierter Literatur (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016) ein mit den Erwachsenen vergleichbares Behandlungsschema belegen lässt. In einer englischen aTTP Kohorte bestehend aus sieben Kindern und Jugendlichen wurde die Mehrheit (86%) mit Plasmaaustausch behandelt; alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression und fast alle (86%) wurden zusätzlich auch mit Rituximab behandelt (McDonald et al., 2010). In einer japanischen aTTP Kohorte, bestehend aus 17 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (88%) mit Plasmaaustausch behandelt, alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression, und ein Patient (6%) wurde auch mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarb ein Kind (6%) an der aTTP (Yagi et al., 2012). In der größten publizierten französischen aTTP Kohorte, bestehend aus 45 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (87%) mit Plasmaaustausch und ca. die Hälfte (47%) zusätzlich mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarben vier Kinder / Jugendliche (9%) an der aTTP (Joly et al., 2016).

Nach dem, was über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht auch für die pädiatrische Bevölkerung; insbesondere für Jugendliche, bei denen die aTTP im Vergleich zu jüngeren Kindern häufiger auftritt. (European Medicine Agency (EMA), 2020b).

### **Zu 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar**

Basierend auf dem bereits erwähnten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell (Pharmetheus AB, 2018a, Sargentini-Maier et al., 2019) ist davon auszugehen, dass die Exposition gegenüber Caplacizumab und die Suppression des vWF-AG bei einer Dosierung von 10 mg / Tag bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg, jeweils vergleichbar ist. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, wie nachfolgend dargestellt, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

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

In HERCULES verstarben im oben dargestellten Behandlungszeitraum (DB) 3 Patienten (4,1 %) in der Placebo-Gruppe und kein Patient, der mit Caplacizumab behandelt wurde. In den beiden Einzelfallberichten verstarb der Patient jeweils nicht. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für die **Endpunkte Mortalität und aTTP bezogene Mortalität keinem Zusatznutzen.**

#### **Morbidität - Exazerbation**

Unter Behandlung mit Caplacizumab (DB) erlitten lediglich 3 (4,2 %) der Patienten ein als Exazerbation definiertes aTTP Rezidiv im Vergleich zu 28 (38,4 %) in der Placebo-Gruppe. Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Exazerbation** einem **erheblichen Zusatznutzen.**

#### **Morbidität - Rückfall**

Im Nachbetrachtungszeitraum erlitten 6 (8,3 %) der Patienten im Caplacizumab-Arm ein als Rückfall definiertes Rezidiv im Vergleich zu 0 (0,0 %) in der Placebo-Gruppe. Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird, dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet.

Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Rückfall** einem **erheblichen geringeren Nutzen**, der jedoch durch die in der Studie begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

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

### **Morbidität - Therapierefraktärität**

Das Auftreten der Therapierefraktärität wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen analysiert. Unabhängig von der zu Grunde gelegten Definition wurde unter Caplacizumab-Therapie kein Patient als therapierefraktär eingestuft – im Vergleich zu 3 (4,2 %) [Benhamou-Definition] bzw. zu 5 (7,0 %) [Scully-Definition] in der Placebo-Gruppe. Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Therapierefraktärität** (Scully-Definition) einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Im Einzelfallbericht aus den USA wurde der Verlauf zunächst als refraktär eingestuft, während unter Caplacizumab ein schnelles Ansprechen erzielt wurde.

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

Unter Behandlung mit Caplacizumab erlitten 6 (8,5%) der Patienten ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis im Vergleich zu 6 (8,2%) in der Placebo-Gruppe. Somit gab es keinen Unterschied in beiden Behandlungsgruppen. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **schwerwiegende thromboembolische Ereignisse** **keinem Zusatznutzen**.

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

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Tage im Krankenhaus (Mittwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo -4,58 Tage) und der Anzahl

der Tage auf der Intensivstation (Mittelwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo = -6,31 Tage). Eine Behandlung auf der Intensivstation war in beiden Einzelfallberichten nicht erforderlich. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für beide Endpunkte **Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### **Sicherheit**

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

Für den Sicherheitsendpunkt **„Patienten mit  $\geq 1$  SUE“** ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Caplacizumab.

Im deutschen Einzelfallbericht trat in Episode 1 (keine Caplacizumab-Gabe) eine Septikämie an Tag 11 und eine transiente Thrombozytopenie 1,5 Jahre nach Entlassung auf. In Episode 2 wurde Caplacizumab gegeben und dies wurde ohne auf Caplacizumab zurückgeführte Nebenwirkungen gut vertragen. Subkutane Injektionsstellen von Caplacizumab waren unauffällig. Es traten in Episode 2 keine Nebenwirkungen auf, insbesondere keine Blutungsereignisse. Im Einzelfallbericht aus den USA wird erwähnt, dass keine signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Caplacizumab beobachtet wurden. Da zu beiden Fallstudien allerdings lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vorliegt und nicht der klinische Studienbericht, können die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen nicht angegeben und bewertet werden.

### **Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg angewendet wird. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

Basierend auf der HERCULES Studie wurde für Caplacizumab mit einer Reduktion der aTTP Exazerbationen und der Therapierefraktärität (gemäß der Scully-Definition) ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil gezeigt. Die Studienergebnisse von HERCULES belegen zudem, dass Caplacizumab in der Lage ist, aTTP Exazerbationen (während der Caplacizumab-Behandlung) zu verhindern und somit Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte zu verkürzen.

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Die vielen vorgenannten positiven Effekte von Caplacizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Ausmaß teilweise als erheblich oder beträchtlich zu bewerten sind, und der damit einhergehende Zusatznutzen durch Caplacizumab überwiegen den nur bei einem Endpunkt festgestellten geringeren Zusatznutzen, der, wie in Abschnitten 4.3 und 4.4 näher ausgeführt, durch die in den Studien begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen der HERCULES-Studie ergibt sich unter Berücksichtigung des Evidenztransfers für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg mit Caplacizumab ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) (Matsumoto et al., 2017) kommt in zwei Formen vor: als erbliche TTP (Upshaw-Schulman Syndrom) und als erworbene Form der TTP (aTTP von englisch *acquired* TTP; Moschcowitz-Syndrom).

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 und britischen Studien. Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Inzidenz der aTTP noch erheblich niedriger als bei Erwachsenen. In einem nationalen französischen Register wird hierfür eine jährliche Fallzahl der aTTP Neuerkrankungen von 0,20 Fällen je eine Millionen Kinder/Jugendlicher pro Jahr berichtet; in einem amerikanischen Register (Oklahoma) liegt die Fallzahl der aTTP Neuerkrankungen bei 0,09 Fällen je eine Million Kinder/Jugendlicher pro Jahr.

Die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation bezieht sich auf die Indikationserweiterung von Caplacizumab zur Behandlung von Jugendlichen mit aTTP ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl bei Kindern und Jugendlichen wird im Nachfolgenden das Erkrankungsbild von Erwachsenen beschrieben. Die Pathophysiologie und das klinische Bild der aTTP sind bei Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen nach bisherigen Registerauswertungen vergleichbar.

Für die Abschätzung der akuten aTTP Episoden in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (gemäß der Cablivi-Fachinformation), wurde der mittlerweile publizierte Ansatz zur Abschätzung der aTTP Fallzahl bei Erwachsenen Patienten in Deutschland übertragen.

Auf Basis dieses Ansatzes und der jüngsten vorliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistiken (Jahr 2017) wurde eine Hochrechnung durchgeführt. Danach beläuft sich die jährliche Fallzahl der akuten aTTP Episoden bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 bis 18 Jahren in Deutschland auf durchschnittlich 2,60 Fälle (zwischen 1,96

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und 3,23 akute aTTP Episoden) bzw. 2,29 Fälle (1,72 bis 2,84 akute aTTP Episoden) bezogen auf die GKV-Population.

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

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einer aTTP benötigen eine sofortige, spezielle Behandlung; eine Verzögerung des Behandlungsbeginns kann zu einer akut lebensbedrohlichen Situation führen.

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

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

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	aTTP bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (gemäß der Cablivi-Fachinformation)	2,29 (1,72 bis 2,84)*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	aTTP bei Jugendlichen	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer akuten Episode der aTTP	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	2,29 (1,72 bis 2,84)*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	aTTP bei Jugendlichen	159.022 €*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

\*Caplacizumab (Cablivi® in Verbindung mit Plasmaaustausch)

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	aTTP bei Jugendlichen	Nicht definiert*		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

\*auf Grund des Orphan-Drug Status von Caplacizumab wurde gemäß G-BA Verfahrensordnung keine ZVT definiert

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

- Ärzte über die medizinische Blockade des von-Willebrand-Faktors zu informieren, um das Risiko einer schweren Blutungsepisode, insbesondere bei einem Notfall (z. B. einem Unfall), zu vermindern

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

Eine Übersicht der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen ist in Tabelle 1-16 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Auflistung der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen

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

## Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

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

## Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Patienten-Informationskarte

## Zusätzliche Maßnahmen zur Pharmakovigilanz

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