

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Caplacizumab (Cablivi®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2B

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Begriffsdefinitionen	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Molekülmodell und schematische Darstellung von Caplacizumab (eigene Darstellung).....	9
Abbildung 2: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (eigene Darstellung).....	10
Abbildung 3: Aktuelle Behandlung bei aTTP (eigene Darstellung).....	12
Abbildung 4: Wirkprinzip der therapeutischen Ansätze zur Behandlung der aTTP (erstellt auf Basis von Veyradier A., 2016 (Veyradier, 2016)).....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAMTS13	A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-type -1-motif, member 13
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
(a)TTP	(erworbene) thrombotisch thrombozytopenische Purpura [(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; Moschcowitz-Syndrom]
HUS	hämolytisch-urämisches-Syndrom
i.v.	intravenös
PA	Plasmaaustausch
PK/PD	pharmakokinetisch-pharmakodynamisch
PK/PD-Modell	pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Populationsmodell
PZN	Pharmazentralnummer
ULvWF	Ultralanger von-Willebrand-Faktor
vWF	von Willebrand-Faktor
vWF-Ag	von-Willebrand-Faktor-Antigen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Begriffsdefinitionen

Begriff	Definition
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“).

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Caplacizumab
Handelsname:	Cablivi®
ATC-Code:	B01AX07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14299764	EU/1/18/1305/001	10 mg	1 Einzelpackung*
14360498	EU/1/18/1305/002	10 mg	7 Einzelpackungen

* Jede Einzelpackung enthält 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel, 1 Durchstechflaschen-Adapter, 1 Injektionsnadel (30 Gauge) und 2 Alkoholtupfer.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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) (Scully et al., 2012, Scully et al., 2008).

Die aTTP ist eine sehr seltene („ultra orphan“) Krankheit mit einem berichteten jährlichen Auftreten von 1,5 bis 6 Fällen pro eine Million Einwohner in Europa (Veyradier, 2015, Scully et al., 2008, Hassan et al., 2015). Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Inzidenz der aTTP noch deutlich niedriger als bei Erwachsenen. In einem nationalen französischen Register wurde hierfür eine jährliche Fallzahl der aTTP Neuerkrankungen von 0,20 Fällen je eine Millionen Kinder/Jugendlicher berichtet (Joly et al., 2016). Die Pathophysiologie und das klinische Bild der aTTP sind 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).

Von der aTTP, einer lebensbedrohlichen, autoimmun-vermittelten Blutgerinnungsstörung, sind vor allem junge Erwachsene im mittleren Alter zwischen 36 und 44 Jahren betroffen (Terrell et al., 2005, Miller et al., 2004); es handelt sich daher vorwiegend um erwerbstätige Erwachsene, potentielle Eltern, die noch ihre Kleinkinder / Kinder oder Jugendlichen versorgen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer; 54–77% der aTTP Patienten sind gemäß internationalen Registern weiblich (Bennett und Djulbegovic, 2016). Charakteristisch für die aTTP ist eine durch Autoantikörper vermittelte schwere Defizienz des Enzyms ADAMTS-13, welches normalerweise ULvWF-Multimere in kleinere Fragmente zerschneidet, an die sich weniger Thrombozyten anlagern können. Dadurch kommt es bei aTTP zur Akkumulation von ultralangen von-Willebrand-Faktor Multimeren (ULvWF), an die sich vermehrt Thrombozyten binden und somit deren Aggregation einleiten. Die so entstehenden mikrovaskulären Thromben können bei akuten aTTP-Episoden zu schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, mit daraus resultierender kognitiver Beeinträchtigung (Han et al., 2015, Kennedy et al., 2009, Cataland et al., 2011, Chaturvedi et al., 2017, Falter et al.,

2017), myokardialer Funktionsstörung und Nierenerkrankung (Falter et al., 2017, Deford et al., 2013, Thejeel et al., 2016, Chaturvedi et al., 2015, Lewis et al., 2009, Rajan, 2016) führen. Von der Mikrothrombenbildung können alle Organe und Gewebe betroffen sein, so dass die Folgen der aTTP nicht auf Gehirn, Herz und Nieren beschränkt sind (Scully et al., 2012). Zusätzlich zu den akuten Risiken der aTTP zeigte die Langzeitbeobachtung von aTTP-Patienten ein erhöhtes Risiko für Mortalität und Morbidität (v.a. neurokognitive Störungen, Depressionen), auch nach der akuten Krankheitsphase (Chaturvedi et al., 2015). Unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90% (Goel et al., 2016), und trotz der aktuell verfügbaren Therapien, Plasmaaustausch und Immunsuppression, liegt die akute Mortalität immer noch bei bis zu 20% (Benhamou et al., 2012, Kremer Hovinga et al., 2010, Deford et al., 2013, Veseley, 2015). Des Weiteren sprechen ungefähr 17% der aTTP Patienten nicht auf diese derzeit verfügbare Behandlung an. Diese Therapierefraktärität ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate von bis zu 40% verbunden (Benhamou et al., 2015, Chemnitz et al., 2010), da diese Patienten anhaltend den Risiken der Bildung der mikrovaskulären Thromben und somit dem Risiko der ischämischen Organschädigung ausgesetzt werden.

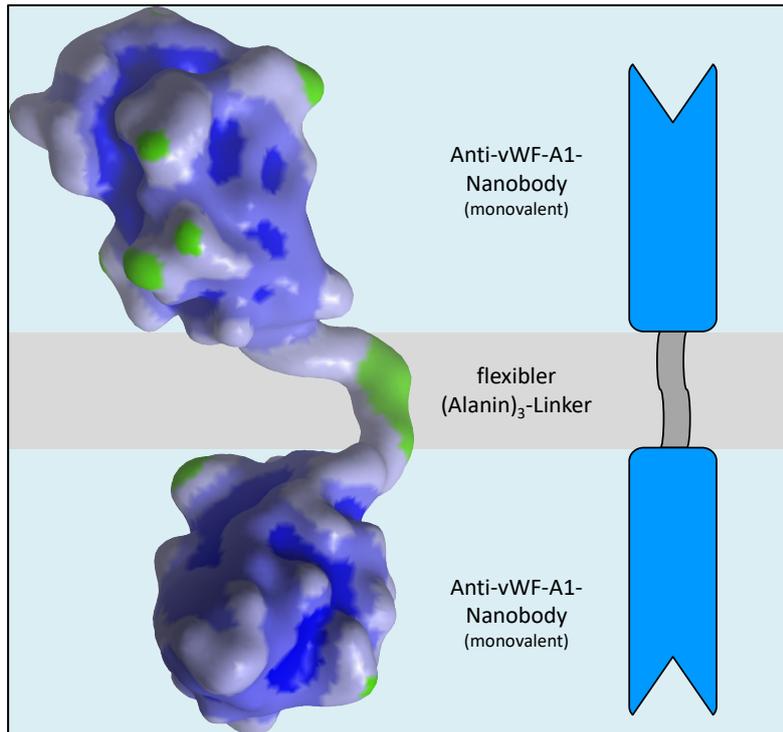
Wirkmechanismus des Arzneimittels

Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody mit einem neuartigen Wirkmechanismus in der Behandlung der aTTP, welcher spezifisch und schnell auf die Thrombozytenadhäsion abzielt, indem er an die A1 Domäne des von-Willebrand-Faktors bindet (Callewaert et al., 2012, Peyvandi et al., 2016, Ulrichs et al., 2011).

Nanobodies sind therapeutische Proteine, die von den variablen Domänen Schwerkettenimmunglobuline aus der Camelidae-Familie abgeleitet sind. In Bezug auf Sequenz und Struktur weisen sie einen hohen Grad an Übereinstimmung zu humanen Immunglobulin-Schwerkettenregionen auf.

Caplacizumab wird in *E. coli* produziert und besteht aus zwei identischen humanisierten anti-vWF-A1-Bausteinen, die durch einen 3-Alanin-Linker verknüpft sind (siehe Abbildung 1).

Der vWF, ein Schlüsselprotein der Hämostase, ist ein adhäsives, multimeres Plasmaglykoprotein, welches eine Schlüsselrolle bei der Anheftung von Thrombozyten bei vaskulären Verletzungen erfüllt. Mehr als 90% der zirkulierenden vWF werden von Endothelzellen exprimiert und als ULvWF-Multimere in den Blutkreislauf abgegeben. ULvWF-Multimere existieren in einer globulären und einer eher fadenförmigen, flexiblen Konformation. Diese entsteht unter hohen Scherkräften in der Regel in Arteriolen und Kapillaren. In aufgefalteten ULvWF-Multimeren ist die Thrombozyten-bindende A1-Domäne freigelegt und somit zugänglich und in der Lage, spontan an den Glykoprotein Ib-Rezeptor auf der Thrombozytenzellmembran zu binden (Ablynx NV, 2016, Callewaert et al., 2012).



Hervorgehoben sind die beiden monovalenten Nanobodies, welche jeweils an die A1-Domäne des vWF binden, sowie der aus 3 Alanin-Resten bestehende Linker dazwischen. Der bivalente Nanobody Caplacizumab besteht aus 259 Aminosäureresten und hat ein Molekulargewicht von ca. 28 Kilodalton.

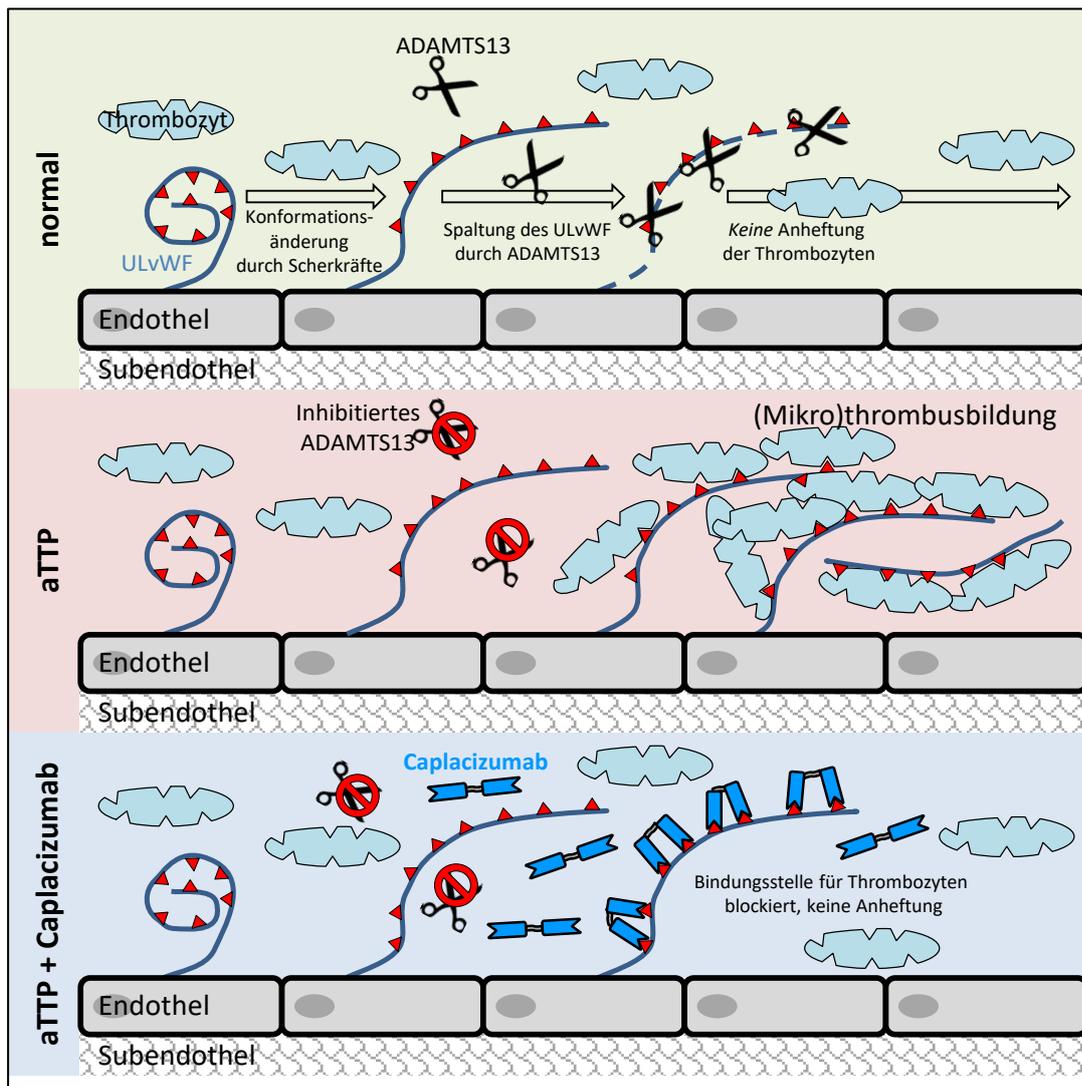
Abbildung 1: Molekülmodell und schematische Darstellung von Caplacizumab (eigene Darstellung)

Bei gesunden Individuen werden ULvWF-Multimere rasch durch die vWF-spaltende Protease ADAMTS13 in kleinere Multimere gespalten. Dies verhindert eine ULvWF-Wechselwirkung mit Thrombozyten und begrenzt das Thrombuswachstum. Bei Patienten mit aTTP ist die Spaltung von ULvWF-Multimeren durch ADAMTS13 aufgrund von Autoantikörpern beeinträchtigt, was zur Persistenz der zugänglichen A1-Domäne des ULvWF führt. Als Konsequenz bilden Thrombozyten-Stränge mikrovaskuläre Blutgerinnsel in Blutgefäßen mit hohen Scherkräften, in der Regel in Arteriolen und Kapillaren (Ablynx NV, 2016, Callewaert et al., 2012).

Caplacizumab bindet im Bereich der A1-Domäne des vWF und hemmt somit die Interaktion zwischen vWF und Thrombozyten. So verhindert Caplacizumab die für die aTTP charakteristische Bildung von Thrombozytensträngen, die andernfalls zur Thrombozytenaggregation in den kleinen Gefäßen und Kapillaren mit lokaler Ischämie und Thrombozytenverbrauch führen würden (siehe Abbildung 2) (Ablynx NV, 2016, Callewaert et al., 2012).

Die Wechselwirkung von Caplacizumab mit vWF ist hochspezifisch und die Bindung des Nanobodies an die vWF-A1-Domäne beeinflusst nicht die Fähigkeit des vWF, mit dem

Gerinnungsfaktor VIII zu interagieren, für den der vWF eine wichtige Trägerfunktion hat. In ähnlicher Weise beeinflusst die selektive Bindung von Caplacizumab nicht die Fähigkeit des vWF, mit fibrillären Kollagenen oder Kollagen VI zu interagieren. Der Nanobody zeigt keine Kreuzreaktion mit menschlichen Blutzellen oder Thrombozyten und beeinflusst die Aktivität der vWF-spaltenden Protease ADAMTS13 nicht. Aufgrund dieser hohen Spezifität sind Off-Target-Effekte nicht zu erwarten und wurden in klinischen Studien nicht beobachtet (Abllynx NV, 2016, Callewaert et al., 2012).



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

Caplacizumab blockiert die Interaktion des ULvWF mit Thrombozyten und wirkt daher unmittelbar auf die Thrombozytenadhäsion und die sich daraus ergebende Bildung der

mikrovaskulären Thromben. Die Bildung der mikrovaskulären Thromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten Komplikationen der aTTP, einschließlich akuter Mortalität (Peyvandi et al., 2016, Peyvandi et al., 2008).

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 ≥ 40 kg angewendet wird. (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d, Sargentini-Maier et al., 2019, European Medicine Agency (EMA), 2020). Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einer aTTP benötigen eine sofortige, spezielle Behandlung; eine Verzögerung des Behandlungsbeginns kann zu einer akut lebensbedrohlichen Situation führen (Scully et al., 2012). aTTP-Episoden haben auch mit derzeit aktueller Therapie eine Mortalität von bis zu 20% (Benhamou et al., 2012, Kremer Hovinga et al., 2010, Deford et al., 2013, Veseley, 2015); die meisten Todesfälle treten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Diagnose der Erkrankung auf, oft sogar in den ersten 24 Stunden nach Vorstellung der Patienten in der Klinik (Goel et al., 2016, Benhamou et al., 2012, Scully et al., 2008). Hauptziel der Therapie ist es, die Bildung pathologischer mikrovaskulärer Thrombosen so schnell wie möglich zu stoppen bzw. idealerweise sogar zu verhindern, um die frühe Mortalität sowie thromboembolische Komplikationen zu verhindern (Scully et al., 2012, Pereira et al., 1995, Crawley und Scully, 2013). Die aktuelle Behandlung in Deutschland (siehe Abbildung 3) besteht in der Regel aus täglichem Plasmaaustausch (PA) in Kombination mit Immunsuppression (z.B. Kortikosteroide und/oder Rituximab, das in dieser Indikation außerhalb seiner Zulassung eingesetzt wird) (Bommer et al., 2018), welche auf die Kontrolle der zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse abzielt (Scully et al., 2012, Sarode et al., 2014, Veyradier, 2015, Falter et al., 2013, Matsumoto et al., 2017).



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

Abbildung 3: Aktuelle Behandlung bei aTTP (eigene Darstellung)

Plasmaaustausch ist der Prozess, bei dem das Blutplasma eines Patienten durch Apherese entfernt und durch Spenderplasma ersetzt wird. Obwohl der spezifische Wirkmechanismus des Plasmaaustausches bei der Behandlung der aTTP noch nicht im Detail untersucht wurde, wird davon ausgegangen, dass der Plasmaaustausch ungebundenen ULvWF und die zirkulierenden Antikörper gegen ADAMTS13 entfernt und so die Konzentration dieses Enzyms im Blutplasma erhöht. Mit dem Plasmaaustausch sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Erstvorstellung begonnen werden, da jede Verzögerung die Ansprechwahrscheinlichkeit auf diese Therapie reduziert (Scully et al., 2012, Pereira et al., 1995). Demnach wird in der klinischen Praxis bereits mit einem Plasmaaustausch begonnen, wenn bei Patienten die rein klinische Diagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie gestellt wurde (Rajan, 2016, Bommer et al., 2018).

Vor der Verfügbarkeit der Plasmaaustauschbehandlung war TTP mit einer extrem hohen Mortalität verbunden (ca. 90%) (Goel et al., 2016). Aufgrund der Verfügbarkeit des Plasmaaustausches konnte die akute Mortalität auf etwa 10-20% gesenkt werden (Benhamou et al., 2012, Kremer Hovinga et al., 2010, Deford et al., 2013, Veseley, 2015). Trotz eines besseren Verständnisses der Pathogenese der Krankheit und der Verwendung neuer Immunsuppressiva konnte die Mortalität bisher jedoch nicht weiter verbessert werden (Benhamou et al., 2012, Kremer Hovinga et al., 2010, Chaturvedi et al., 2013, George, 2010, Rock et al., 1991).

Patienten benötigen derzeit einen mehrtägigen Krankenhausaufenthalt mit Plasmaaustausch und immunsuppressiver Behandlung (Goel et al., 2015, Lee et al., Page et al., 2017, Cataland et al., 2011, Chaturvedi et al., 2017, Falter et al., 2017, Marn et al., 2009), die sich auf die Kontrolle der zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse konzentrieren (Scully et al., 2012, Sarode et al., 2014, Veyradier, 2015). Die derzeitige Behandlung hat jedoch keine unmittelbare Wirkung auf die Thrombozytenadhäsion, wodurch Patienten in der akuten Phase einer aTTP-Episode den Risiken der Bildung mikrovaskulärer Thromben ausgesetzt sind (Scully et al., 2012, Rajan, 2016, Goel et al., 2016). Trotz aktueller Behandlungsoptionen bleibt die mit aTTP verbundene Mortalität in der akuten Phase bei 10-20% (Benhamou et al., 2012, Kremer Hovinga et al., 2010, Deford et al., 2013, Veseley, 2015); 17% der Patienten reagieren nicht auf

die Behandlung (sind therapierefraktär), was mit einer erhöhten Mortalitätsrate von bis zu 40% in dieser Population verbunden ist (Benhamou et al., 2015, Chemnitz et al., 2010).

Auch wenn die volle Wirkung erst verzögert einsetzt, stellt die immunsuppressive Behandlung dennoch einen elementaren Faktor in der Behandlung der der aTTP zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse dar. Durch eine effektive Immunsuppression können dauerhafte Remissionen schneller erreicht werden als mit Plasmaaustausch allein. Durch die schnellere Kontrolle des Autoimmunprozesses werden daher weniger Tage Plasmaaustausch benötigt, was zu weniger Komplikationen, wie z.B. Katheter-assoziierten systemischen Infektionen und thrombotischen Komplikationen, führt (Scully et al., 2011, Froissart et al., 2012, George, 2012). Die derzeitige immunsuppressive Behandlung umfasst Kortikosteroide und/oder Rituximab (Bommer et al., 2018):

- Kortikosteroide werden regelmäßig zusätzlich zum Plasmaaustausch in der initialen Behandlung der aTTP verabreicht und für einen Zeitraum von 1-2 Wochen nach Absetzen des Plasmaaustausches fortgeführt (George, 2012, Scully et al., 2012). Der Einsatz von Kortikosteroiden basiert auf langjähriger etablierter klinischer Praxis und klinischen Studien, die besagen, dass einige Patienten auf Monotherapie mit Kortikosteroiden ansprechen (Bell et al., 1991, Phillips et al., 2016), sowie auf der Notwendigkeit, die Autoimmunreaktion, die die Ursache der aTTP Erkrankung ist, zu behandeln. Es werden in der Regel entweder intravenös (i.v.) Methylprednisolon oder orales Prednisolon angewendet. Methylprednisolon (i.v.) wird bevorzugt, wenn Patienten schwerwiegend erkrankt sind und/oder möglicherweise keine Tabletten schlucken können (Blombery und Scully, 2014).
- Rituximab¹ (MabThera[®], Roche) ist ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper gegen B-Zellen und wird seit den frühen 2000er Jahren außerhalb seiner Zulassung als Immunsuppressivum bei der Behandlung der aTTP eingesetzt (Rajan, 2016, Lim et al., 2015). Rituximab hat einen relativ langsamen Wirkungseintritt. In einem Übersichtsartikel berichteten Froissart und Kollegen, dass Rituximab mindestens 3 bis 7 Tage nach der ersten Infusion benötigt, um eine adäquate B-Zell-Depletion zu erreichen und noch länger für eine Wiederherstellung der ADAMTS13-Aktivität (Froissart et al., 2015). Die Daten zur Anwendung von Rituximab sind begrenzt: eine kürzlich durchgeführte systematische Übersicht identifizierte 17 veröffentlichte Arbeiten zu Rituximab bei aTTP, unter denen es jedoch keine RCTs gab, 3 Kohortenstudien mit einer Vergleichsgruppe, 11 Fallserien und 4 Fallberichte (Lim et al., 2015). Obwohl die Evidenz begrenzt ist, legen diese Daten nahe, dass mehr als 80% der Patienten unter Rituximab eine im Verlauf zufriedenstellende Thrombozytenzahl-Reaktion aufweisen. Es wurde auch berichtet, dass Rituximab Rezidive verzögert und bei Verabreichung zum Zeitpunkt einer ersten aTTP-Episode im Vergleich zu Patienten, die eine Therapie mit Plasmaaustausch und Immunsuppression mit Kortikosteroiden erhielten, zu einer geringeren Rezidivrate führt (Page et al., 2016).

¹ Nicht zugelassen für aTTP, off-Label Therapie

Bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP lässt sich auf Basis publizierter Literatur (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016) ein vergleichbares Behandlungsschema belegen. 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).

Caplacizumab hat ein anderes Wirkprinzip als Plasmaaustausch und Immunsuppression und beeinflusst dabei verschiedene zentrale Aspekte der komplexen Pathophysiologie der aTTP. Caplacizumab blockiert die Interaktion von ULvWF mit Thrombozyten und wirkt daher unmittelbar und direkt auf das Schlüsselement der aTTP: die Thrombozytenadhäsion und die sich daraus ergebende Bildung der mikrovaskulären Thromben (Abbildung 4), die die für die aTTP charakteristische schwere Thrombozytopenie verursachen.

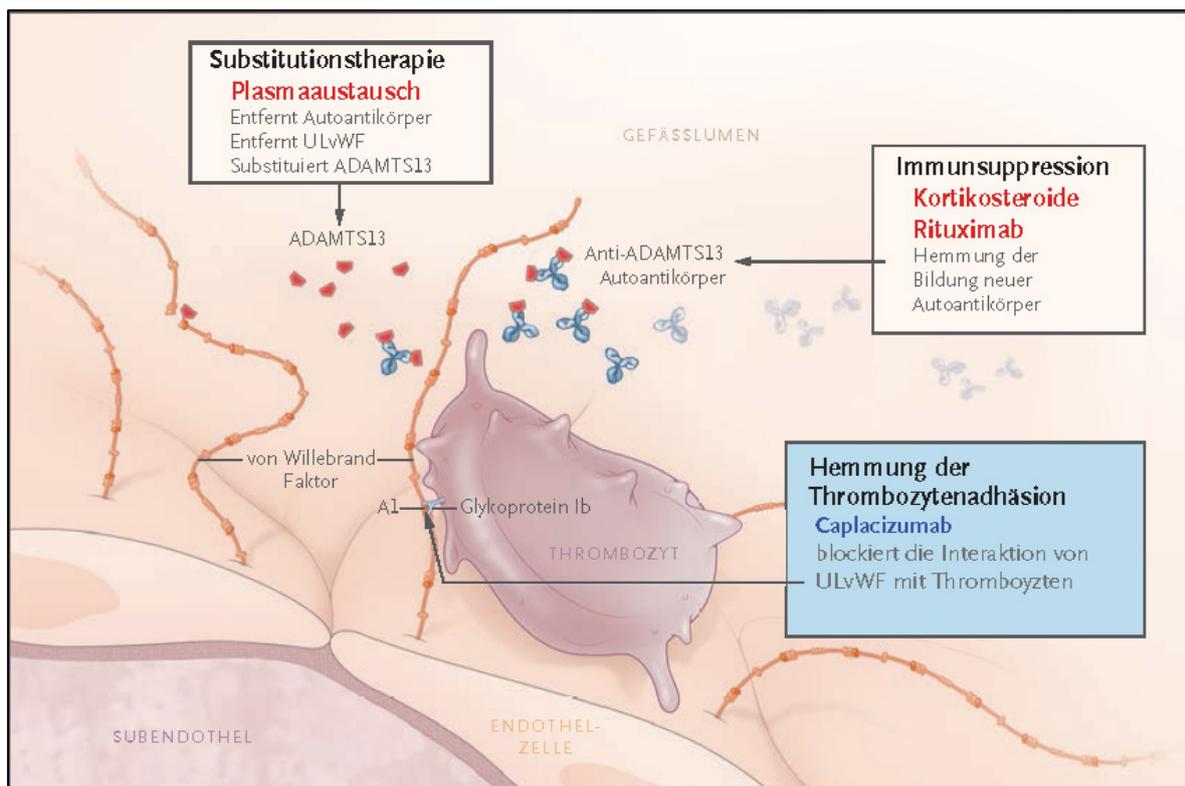


Abbildung 4: Wirkprinzip der therapeutischen Ansätze zur Behandlung der aTTP (erstellt auf Basis von Veyradier A., 2016 (Veyradier, 2016))

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dieser unmittelbare Wirkungseintritt kann die Patienten vor neuen Manifestationen bzw. Komplikationen der Erkrankung schützen, während sich der zugrundeliegende Autoimmunprozess durch die synergistisch, aber langsamer wirkenden Therapien wie Immunsuppressiva und Plasmaaustausch auflösen kann (Scully et al., 2008, Rajan, 2016).

Das Blockieren der ULvWF-Thrombozyten-Wechselwirkung durch Caplacizumab führte verglichen mit Placebo in klinischen Studien zu einer schnelleren Normalisierung der Thrombozytenzahlen im Blut und folglich zu einer Verringerung der erforderlichen Anzahl von Tagen unter Plasmaaustausch, wodurch die Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation signifikant verkürzt wurde (siehe Modul 4). Durch Vermeidung einer weiteren Mikrothrombenbildung reduzierte Caplacizumab das Risiko schwerer thromboembolischer Komplikationen, die mit aTTP assoziiert sind. Zudem senkte es den Anteil therapierefraktärer Patienten und die Inzidenz von aTTP Rezidiven (Peyvandi et al., 2016, Peyvandi et al., 2008, Peyvandi et al., 2017, Scully et al., 2019).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Cablivi wird zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg , die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (<i>acquired thrombotic thrombocytopenic purpura</i> , aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.	ja	9. Juni 2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Caplacizumab (Cablivi®)-Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020) entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Caplacizumab (Cablivi®)-Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020) entnommen. Für die Behandlung von Erwachsenen wurde zum 01.10.2018 (Beginn des Verfahrens) bereits ein AMNOG-Dossier mit der Kodierung „A“ beim G-BA eingereicht.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Caplacizumab (Cablivi®) beruht auf wissenschaftlichen Publikationen und auf Informationen aus Unterlagen des Herstellers (z.B. regulatorische Dokumente).

Angaben zum Wirkmechanismus von Plasmaaustausch und Kortikosteroiden im Anwendungsgebiet wurden Leitlinien und weiteren wissenschaftlichen Fachpublikationen entnommen.

Die Abgrenzung von Caplacizumab (Cablivi®) gegenüber anderen Therapieansätzen beruht auf wissenschaftlichen Publikationen, Leitlinien der einschlägigen Fachgesellschaften und auf Informationen aus Unterlagen des Herstellers (z.B. regulatorische Dokumente).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. ABLYNX NV 2016. Briefing Document. Rapporteur and Co-Rapporteur pre-submission meetings. In: NV, A. (ed.) *Elcapsur/Cablivi. Anti-von Willebrand Factor Nanobody. Caplacizumab*. ALX-0081: Ablynx NV, Belgium.
2. BELL, W. R., BRAINE, H. G., NESS, P. M. & KICKLER, T. S. 1991. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med*, 325, 398-403.
3. BENHAMOU, Y., ASSIE, C., BOELLE, P. Y., BUFFET, M., GRILLBERGER, R., MALOT, S., WYNCKEL, A., PRESNE, C., CHOUKROUN, G., POUILLIN, P., PROVOT, F., GRUSON, D., HAMIDOU, M., BORDESSOULE, D., POURRAT, J., MIRA, J. P., LE, G., V, POUTEIL-NOBLE, C., DAUBIN, C., VANHILLE, P., RONDEAU, E., PALCOUX, J. B., MOUSSON, C., VIGNEAU, C., BONMARCHAND, G., GUIDET, B., GALICIER, L., AZOULAY, E., ROTTENSTEINER, H., VEYRADIER, A. & COPPO, P. 2012. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*, 97, 1181-1186.
4. BENHAMOU, Y., BOELLE, P. Y., BAUDIN, B., EDERHY, S., GRAS, J., GALICIER, L., AZOULAY, E., PROVOT, F., MAURY, E., PENE, F., MIRA, J. P., WYNCKEL, A., PRESNE, C., POUILLIN, P., HALIMI, J. M., DELMAS, Y., KANOUNI, T., SEGUIN, A., MOUSSON, C., SERVAIS, A., BORDESSOULE, D., PEREZ, P., HAMIDOU, M., COHEN, A., VEYRADIER, A. & COPPO, P. 2015. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J. Thromb. Haemost*, 13, 293-302.
5. BENNETT, C. L. & DJULBEGOVIC, B. 2016. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol*, 3, e210-e211.
6. BLOMBERG, P. & SCULLY, M. 2014. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J. Blood Med*, 5, 15-23.
7. BOMMER, M., WOLFLE-GUTER, M., BOHL, S. & KUCHENBAUER, F. 2018. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*, 115, 327-334.

8. CALLEWAERT, F., ROODT, J., ULRICHTS, H., STOHR, T., VAN RENSBURG, W. J., LAMPRECHT, S., ROSSENU, S., PRIEM, S., WILLEMS, W. & HOLZ, J. B. 2012. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 120, 3603-3610.
9. CATALAND, S. R., SCULLY, M. A., PASKAVITZ, J., MARUFF, P., WITKOFF, L., JIN, M., UVA, N., GILBERT, J. C. & WU, H. M. 2011. Evidence of persistent neurologic injury following thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol*, 86, 87-89.
10. CHATURVEDI, S., ABBAS, H. & MCCRAE, K. R. 2015. Increased morbidity during long-term follow-up of survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol*, 90, E208.
11. CHATURVEDI, S., CARCIOPPOLO, D., ZHANG, L. & MCCRAE, K. R. 2013. Management and outcomes for patients with TTP: analysis of 100 cases at a single institution. *Am J Hematol*, 88, 560-5.
12. CHATURVEDI, S., OLUWOLE, O., CATALAND, S. & MCCRAE, K. R. 2017. Post-traumatic stress disorder and depression in survivors of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Res*, 151, 51-56.
13. CHEMNITZ, J. M., UENER, J., HALLEK, M. & SCHEID, C. 2010. Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. *Ann. Hematol*, 89, 1029-1033.
14. CRAWLEY, J. T. & SCULLY, M. A. 2013. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2013, 292-299.
15. DEFORD, C. C., REESE, J. A., SCHWARTZ, L. H., PERDUE, J. J., KREMER HOVINGA, J. A., LAMMLE, B., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2013. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 122, 2023-2029.
16. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020. *Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].
17. FALTER, T., ALBER, K. J. & SCHARRER, I. 2013. Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie*, 33, 113-120.
18. FALTER, T., SCHMITT, V., HEROLD, S., WEYER, V., VON AUER, C., WAGNER, S., HEFNER, G., BEUTEL, M., LACKNER, K., LAMMLE, B. & SCHARRER, I. 2017. Depression and cognitive deficits as long-term consequences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 57, 1152-1162.
19. FROISSART, A., BUFFET, M., VEYRADIER, A., POUILLIN, P., PROVOT, F., MALOT, S., SCHWARZINGER, M., GALICIER, L., VANHILLE, P., VERNANT, J. P., BORDESSOULE, D., GUIDET, B., AZOULAY, E., MARIOTTE, E., RONDEAU, E., MIRA, J. P., WYNCKEL, A., CLABAULT, K., CHOUKROUN, G., PRESNE, C., POURRAT, J., HAMIDOU, M. & COPPO, P. 2012. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med*, 40.

20. FROISSART, A., VEYRADIER, A., HIE, M., BENHAMOU, Y. & COPPO, P. 2015. Rituximab in autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: A success story. *Eur. J. Intern. Med*, 26, 659-665.
21. GEORGE, J. N. 2010. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*, 116, 4060-4069.
22. GEORGE, J. N. 2012. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol*, 87 Suppl 1, S88-S91.
23. GOEL, R., KING, K. E., TAKEMOTO, C. M., NESS, P. M. & TOBIAN, A. A. 2016. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion*, 56, 1451-8.
24. GOEL, R., NESS, P. M., TAKEMOTO, C. M., KRISHNAMURTI, L., KING, K. E. & TOBIAN, A. A. 2015. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*, 125, 1470-1476.
25. HAN, B., PAGE, E. E., STEWART, L. M., DEFORD, C. C., SCOTT, J. G., SCHWARTZ, L. H., PERDUE, J. J., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2015. Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol*, 90, 709-714.
26. HASSAN, S., WESTWOOD, J. P., ELLIS, D., LAING, C., MC, G. S., BENJAMIN, S. & SCULLY, M. 2015. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br. J. Haematol*, 171, 830-835.
27. JOLY, B. S., STEPANIAN, A., LEBLANC, T., HAJAGE, D., CHAMBOST, H., HARAMBAT, J., FOUYSSAC, F., GUIGONIS, V., LEVERGER, G., ULINSKI, T., KWON, T., LOIRAT, C., COPPO, P., VEYRADIER, A. & FRENCH REFERENCE CENTER FOR THROMBOTIC, M. 2016. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*, 3, e537-e546.
28. KENNEDY, A. S., LEWIS, Q. F., SCOTT, J. G., KREMER HOVINGA, J. A., LAMMLE, B., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2009. Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 49, 1092-1101.
29. KREMER HOVINGA, J. A., VESELY, S. K., TERRELL, D. R., LAMMLE, B. & GEORGE, J. N. 2010. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 25;115(8):1500-11.
30. LEE, W., PERIMBETI, S., MARTINEZ, M. V., HAKIM, N., KYUNG, D., DASGUPTA, R., MARCONCINI, L., PATEL, P., WARD, K., STYLER, M. & JAIN, M. 2016. Higher Incidence of TTP in African Americans and Females: An Analysis of Demographics, Cost and Length of Stay in Teaching and Nonteaching Hospitals for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Between 1999 and 2013. *Blood*, 128, 4735.
31. LEWIS, Q. F., LANNEAU, M. S., MATHIAS, S. D., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2009. Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, 49, 118-124.
32. LIM, W., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2015. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 125, 1526-1531.

33. MARN, P. A., BUTUROVIC-PONIKVAR, J., KOVAC, J., KNAP, B., PREMURU, V., BENEDIK, M., VARL, J., SKOFIC, N., GUBENSEK, J., KERSNIC, B. & PONIKVAR, R. 2009. Membrane plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther. Apher. Dial*, 13, 318-321.
34. MATSUMOTO, M., FUJIMURA, Y., WADA, H., KOKAME, K., MIYAKAWA, Y., UEDA, Y., HIGASA, S., MORIKI, T., YAGI, H., MIYATA, T., MURATA, M., FOR TTP GROUP OF BLOOD COAGULATION ABNORMALITIES RESEARCH TEAM, R. O. R., INTRACTABLE DISEASE SUPPORTED BY HEALTH, L. & WELFARE SCIENCES RESEARCH, G. 2017. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol*, 106, 3-15.
35. MCDONALD, V., LIESNER, R., GRAINGER, J., GATTENS, M., MACHIN, S. J. & SCULLY, M. 2010. Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: clinical management and the use of ADAMTS 13 assays. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 21, 245-50.
36. MILLER, D. P., KAYE, J. A., SHEA, K., ZIYADEH, N., CALI, C., BLACK, C. & WALKER, A. M. 2004. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*, 15, 208-215.
37. PAGE, E. E., KREMER HOVINGA, J. A., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2016. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 127, 3092-3094.
38. PAGE, E. E., KREMER HOVINGA, J. A., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2017. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood advances*, 1, 590-600.
39. PEREIRA, A., MAZZARA, R., MONTEAGUDO, J., SANZ, C., PUIG, L., MARTINEZ, A., ORDINAS, A. & CASTILLO, R. 1995. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann. Hematol*, 70, 319-323.
40. PEYVANDI, F., LAVORETANO, S., PALLA, R., FEYS, H. B., VANHOORELBEKE, K., BATTAGLIOLI, T., VALSECCHI, C., CANCIANI, M. T., FABRIS, F., ZVER, S., RETI, M., MIKOVIC, D., KARIMI, M., GIUFFRIDA, G., LAURENTI, L. & MANNUCCI, P. M. 2008. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica*, 93, 232-239.
41. PEYVANDI, F., SCULLY, M., KREMER HOVINGA, J. A., CATALAND, S., KNOBL, P., WU, H., ARTONI, A., WESTWOOD, J. P., MANSOURI TALEGHANI, M., JILMA, B., CALLEWAERT, F., ULRICHTS, H., DUBY, C., TERSAGO, D. & INVESTIGATORS, T. 2016. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 374, 511-22.
42. PEYVANDI, F., SCULLY, M., KREMER HOVINGA, J. A., KNOEBL, P., CATALAND, S., DE BEUF, K., CALLEWAERT, F., DE WINTER, H. & ZELDIN, R. K. 2017. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 15, 1448-1452.
43. PHARMETHEUS AB 2018a. Report Population PKPD Modeling of Caplacizumab in Healthy Volunteers and Patients with Stable Angina or aTTP.
44. PHARMETHEUS AB 2018b. Executive Summary Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment.

45. PHARMETHEUS AB 2018c. Corrigendum Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment.
46. PHARMETHEUS AB 2018d. Executive Summary ALX0681-MS-01: Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment in Juvenile Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
47. PHILLIPS, E. H., WESTWOOD, J. P., BROCKLEBANK, V., WONG, E. K., TELLEZ, J. O., MARCHBANK, K. J., MCGUCKIN, S., GALE, D. P., CONNOLLY, J., GOODSHIP, T. H., KAVANAGH, D. & SCULLY, M. A. 2016. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost*, 14, 175-185.
48. RAJAN, S. K. 2016. *BMJ Best Practice "Thrombotic thrombocytopenic purpura"*, last updated: May 27, 2016 [Online]. BMJ Publishing Group Limited. Available: <http://bestpractice.bmj.com> [Accessed 01.06.2016].
49. REESE, J. A., MUTHURAJAH, D. S., KREMER HOVINGA, J. A., VESELY, S. K., TERRELL, D. R. & GEORGE, J. N. 2013. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*, 60, 1676-82.
50. ROCK, G. A., SHUMAK, K. H., BUSKARD, N. A., BLANCHETTE, V. S., KELTON, J. G., NAIR, R. C. & SPASOFF, R. A. 1991. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N. Engl. J. Med*, 325, 393-397.
51. SARGENTINI-MAIER, M. L., DE DECKER, P., TERSTEEG, C., CANVIN, J., CALLEWAERT, F. & DE WINTER, H. 2019. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12, 537-545.
52. SARODE, R., BANDARENKO, N., BRECHER, M. E., KISS, J. E., MARQUES, M. B., SZCZEPIONIORSKI, Z. M. & WINTERS, J. L. 2014. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J. Clin. Apher*, 29, 148-167.
53. SCULLY, M., CATALAND, S. R., PEYVANDI, F., COPPO, P., KNOBL, P., KREMER HOVINGA, J. A., METJIAN, A., DE LA RUBIA, J., PAVENSKI, K., CALLEWAERT, F., BISWAS, D., DE WINTER, H., ZELDIN, R. K. & INVESTIGATORS, H. 2019. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 380, 335-346.
54. SCULLY, M., HUNT, B. J., BENJAMIN, S., LIESNER, R., ROSE, P., PEYVANDI, F., CHEUNG, B. & MACHIN, S. J. 2012. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol*, 158, 323-335.
55. SCULLY, M., MCDONALD, V., CAVENAGH, J., HUNT, B. J., LONGAIR, I., COHEN, H. & MACHIN, S. J. 2011. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 118.
56. SCULLY, M., YARRANTON, H., LIESNER, R., CAVENAGH, J., HUNT, B., BENJAMIN, S., BEVAN, D., MACKIE, I. & MACHIN, S. 2008. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol*, 142, 819-826.

57. TERRELL, D. R., WILLIAMS, L. A., VESELY, S. K., LAMMLE, B., HOVINGA, J. A. & GEORGE, J. N. 2005. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J. Thromb. Haemost*, 3, 1432-1436.
58. THEJEEL, B., GARG, A. X., CLARK, W. F., LIU, A. R., IANSAVICHUS, A. V. & HILDEBRAND, A. M. 2016. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *Am. J. Hematol*, 91, 623-630.
59. ULRICHTS, H., SILENCE, K., SCHOOLMEESTER, A., DE, J. P., ROSSENU, S., ROODT, J., PRIEM, S., LAUWEREYS, M., CASTEELS, P., VAN, B. F., VERSCHUEREN, K., STANSSENS, P., BAUMEISTER, J. & HOLZ, J. B. 2011. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs. *Blood*, 118, 757-765.
60. VESELEY, S. K. 2015. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost*, 13, S216-S222.
61. VEYRADIER, A. 2015. PTT: épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. Compte rendu de la 8è réunion du CNR-MAT, 10/16/2015 2015 Paris.
62. VEYRADIER, A. 2016. Von Willebrand Factor — A New Target for TTP Treatment? *The New England Journal of Medicine*, 374, 583-585.
63. YAGI, H., MATSUMOTO, M. & FUJIMURA, Y. 2012. Paradigm shift of childhood thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency. *Presse Med*, 41, e137-55.