

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Caplacizumab (Cablivi®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3B

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

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

Stand: 03.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Begriffsdefinitionen	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	69
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über die Anzahl der aTTP Rezidive in einer deutschen Kohorte - Universitätsklinik Mainz (Falter et al., 2013)	15
Tabelle 3-2: Leitlinie des britischen Komitees für Standards in der Hämatologie und der britischen Gesellschaft für Hämatologie zur Behandlung der aTTP (Scully et al., 2012)	23
Tabelle 3-3: Akute aTTP Episoden und Behandlung - Universitätsklinik Mainz (Falter et al., 2013)	24
Tabelle 3-4: Internationale Veröffentlichungen zur aTTP Inzidenz bei Kindern/Jugendlichen	25
Tabelle 3-5: Anzahl der Krankenhausfälle für die ICD-10-Codes M31.1 und D59.3, nach Hauptdiagnose (HD), Nebendiagnose (ND), Jahr und Alter (Gesamt / ≥ 18 / < 18 / 10-17)	27
Tabelle 3-6: Anteil der aTTP Fälle bezogen auf alle ICD-10 M31.1 und ICD-10 D59.3 KH-Fälle je Krankenhaus (2014-2017) (Eigene Erhebung (Ablynx NV, 2018))	28
Tabelle 3-7: Ergebnisse logistische Regression: Anteil der aTTP Fälle zur Abschätzung der Anzahl der akuten aTTP Fälle in Deutschland (Eigene Berechnungen (Ablynx NV, 2018))	29
Tabelle 3-8: Ergebnisse der retrospektiven epidemiologischen Erhebung für aTTP Patienten – Kinder/Jugendliche in der Altersgruppe 10-17 Jahre - Hochrechnung der Anzahl akuter aTTP Fälle	29
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	56

Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Fallzahlen 2017; pro Patient und insgesamt)	56
Tabelle 3-20: Übersicht der Jahrestherapiekosten (insgesamt) für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der vom Hersteller erwarteten Versorgungsanteile.....	57
Tabelle 3-21: Auflistung der Nebenwirkungen gemäß MedDRA und Häufigkeitskategorien	67
Tabelle 3-22: Auflistung der wichtigen Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) sowie fehlender Informationen.....	70
Tabelle 3-23: Wichtige identifizierte Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan.....	70
Tabelle 3-24: Wichtige potentielle Risiken von Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan.....	71
Tabelle 3-25: Fehlende Informationen in Bezug auf Caplacizumab (Cablivi®) gemäß Risk-Management-Plan	72
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (eigene Darstellung)	17
Abbildung 2: Langzeit-Morbidität bei aTTP Patienten (Chaturvedi et al., 2015)	18
Abbildung 3: Aktuelle Behandlung bei aTTP (eigene Darstellung)	19

Abkürzungsverzeichnis

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

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

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“).
(aTTP) Inzidenz / Prävalenz	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. 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.

Begriff	Definition
(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-PA-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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für die Erstellung des Erwachsenendossiers (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019) wurde am 12. Oktober 2017 ein Beratungsgespräch gem. §8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019) zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und dem G-BA durchgeführt. In der finalen Niederschrift dieses Beratungsgesprächs (2017-B-146) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-

BA), 2017) 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 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 (European Medicine Agency (EMA), 2020a). Dementsprechend wurde im vorliegenden Dossier keine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definiert.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für die in diesem Dossier beschriebene Indikationserweiterung von Caplacizumab zur Behandlung von Jugendlichen mit aTTP ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg wurde kein Beratungsgespräch durchgeführt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Informationen zum G-BA Beratungsgespräch für die Erwachsenenindikation wurden der entsprechenden finalen Niederschrift entnommen.

Die Indikation wurde der aktualisierten Fachinformation entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2019. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist (=Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V)* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Accessed 26.05.2020].
2. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020a. Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-146.
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Caplacizumab.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die 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 (European Medicine Agency (EMA), 2009) 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 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 berichtet (Joly et al., 2016). Nach dem, was über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist die Krankheit bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf kann auch für die pädiatrische Bevölkerung vorhergesehen werden; insbesondere für Jugendliche, bei denen aTTP im Vergleich zu jüngeren Kindern häufiger auftritt (European Medicine Agency (EMA), 2020b).

Die in diesem Dossier dargestellte Zielpopulation bezieht sich auf die Indikationserweiterung von Caplacizumab zur Behandlung von Jugendlichen mit aTTP ab 12 Jahren und 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 (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).

Unbehandelt beträgt die Sterblichkeit bei bis zu 90% (Goel et al., 2016) und trotz der momentan 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), wobei die meisten Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten (Goel et al., 2016, Benhamou et al., 2012).

Des Weiteren sprechen ungefähr 17% dieser Patientenpopulation nicht auf die derzeit verfügbare Behandlung an (Benhamou et al., 2015). Eine solche 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 mikrovaskulärer Thromben und somit dem Risiko der Organschädigung ausgesetzt sind. 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) führen, wobei das gesamte Organsystem betroffen sein kann, und die Folgen der aTTP nicht auf Gehirn, Herz und Nieren beschränkt sind (Scully et al., 2012).

Zusätzlich zu den akuten Risiken der Erkrankung unterliegen Patienten, die eine aTTP Episode erfahren haben, dem Risiko für aTTP Rezidive. Diese Patienten erleiden im Falle eines aTTP Rezidivs somit eine neue akute aTTP Episode, die eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine sofortige Behandlung erfordert, um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu reduzieren. In der Fachliteratur werden Rezidivraten zwischen 10-84% berichtet (Scully et al., 2012, Falter et al., 2013), wobei die höheren Rezidivraten eher in Studien mit einem längeren Nachbetrachtungszeitraum beobachtet wurden (Falter et al., 2013, Page et al., 2017, Thejeel et al., 2016).

In einer deutschen Kohorte (Uniklinikum Mainz) wurden, in einer Langzeitbeobachtung (≈ 253 Patientenjahren) bei 21 Patienten, insgesamt 103 aTTP Episoden berichtet (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht über die Anzahl der aTTP Rezidive in einer deutschen Kohorte - Universitätsklinik Mainz (Falter et al., 2013)

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

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

Auf Basis dieser Daten (103 Episoden bei 21 Patienten; davon 82 Rezidive in einem Zeitraum von $\approx$ 253 Patientenjahren) wurde von den Autoren ein Rückfallrisiko von 2,6% pro Monat und entsprechend 31,2% je Jahr berechnet (Falter et al., 2013). Üblicherweise treten Rezidive innerhalb von 1-2 Jahren auf (Kremer Hovinga et al., 2010), wurden aber auch bis zu 30 Jahre nach der ersten Episode berichtet (Masias Castanon et al., 2016, Falter et al., 2013, Page et al., 2017, Thejeel et al., 2016, Alwan et al., 2017). Patienten, die eine erstmalige Episode einer aTTP erlitten haben, unterliegen somit dem lebenslangen Risiko, ein aTTP Rezidiv zu erfahren, was zu allen oben beschriebenen Komplikationen einer akuten aTTP Episode führen kann.

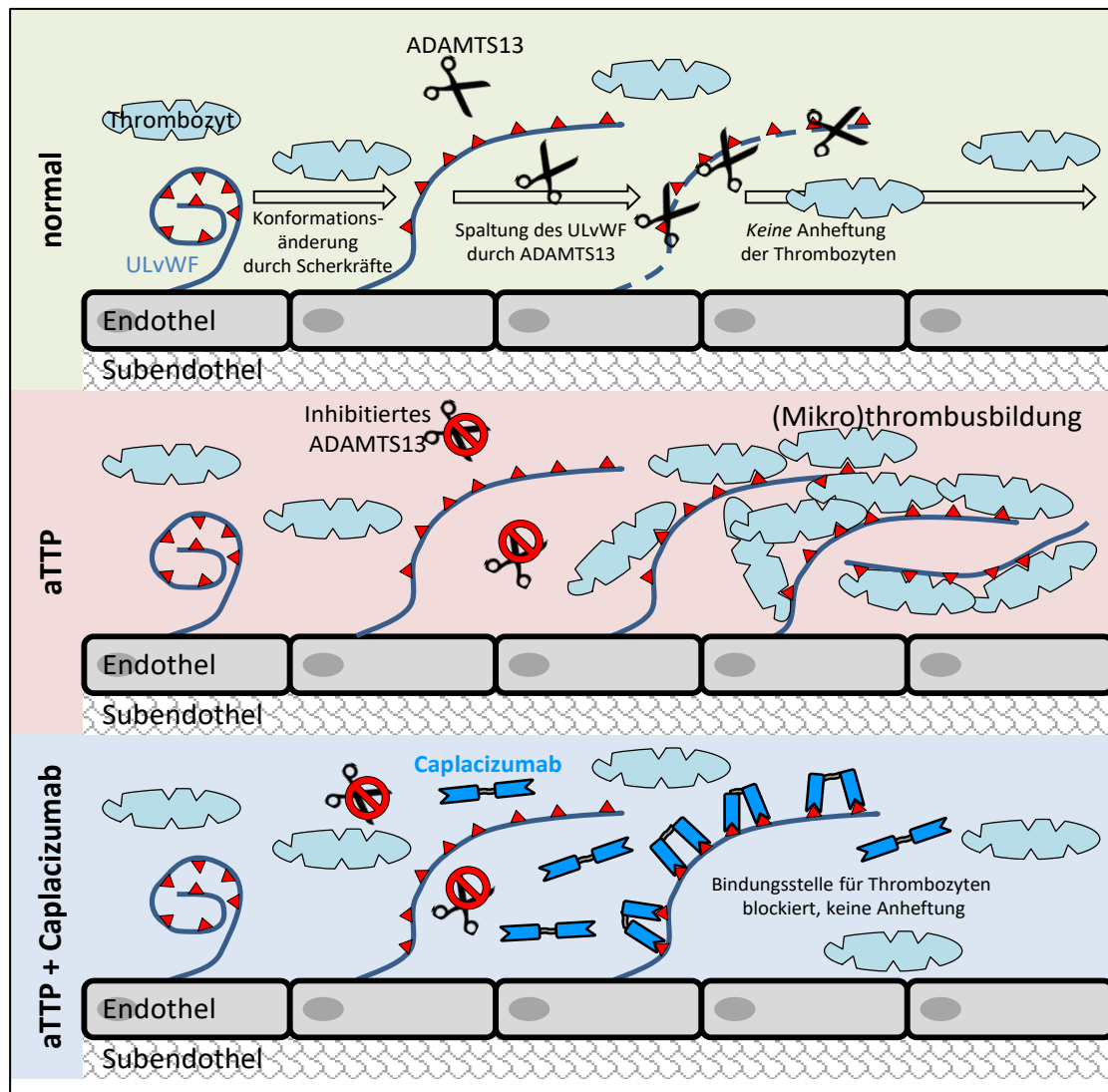
Die erworbene Form der TTP oder akute idiopathische TTP ist die häufigste Form der TTP (95%) und wird durch inhibitorische Autoantikörper gegen das von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltende Enzym ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-type -1-motif, member 13) verursacht (Scully et al., 2012, Tsai und Lian, 1998, Sadler, 2008, Rajan, 2016, Peyvandi et al., 2016, Furlan et al., 1998).

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).

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 1) (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 (Ablynx 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.

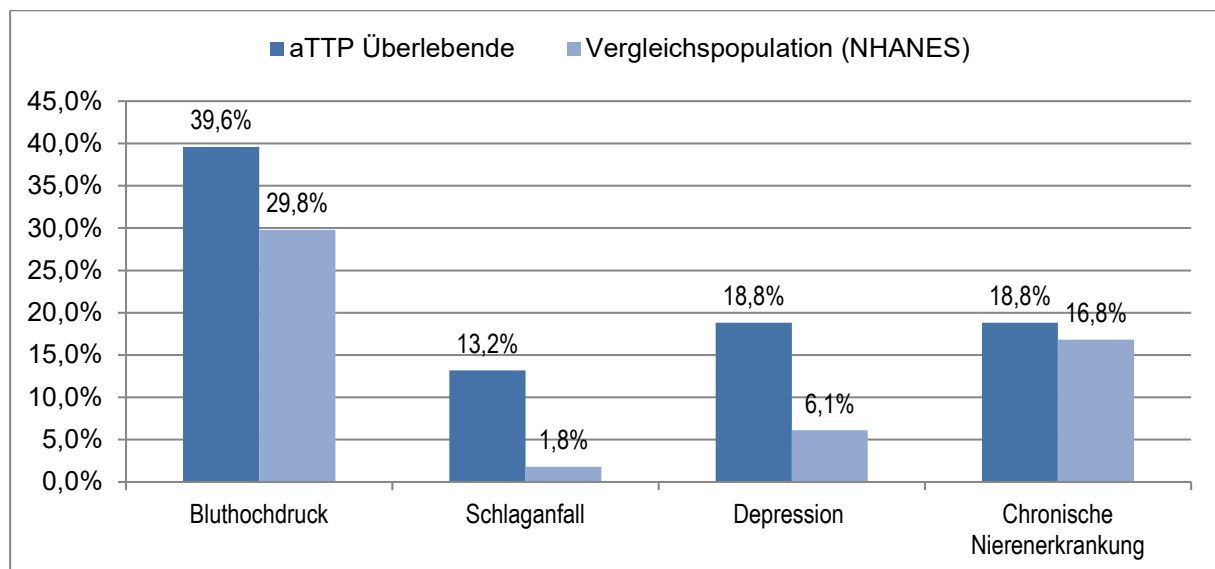
Abbildung 1: Pathophysiologie der aTTP und Wirkmechanismus von Caplacizumab (eigene Darstellung)

Die Symptome einer aTTP sind unspezifisch und können verschiedenste Organsysteme betreffen (Scully et al., 2012). Patienten erleben häufig ein unspezifisches Prodrom, welches ca. eine Woche vor der Diagnose auftritt (Rajan, 2016). Etwa die Hälfte der Patienten mit aTTP zeigen neurologische Auffälligkeiten (Rajan, 2016, Mariotte et al., 2016). Diese Auffälligkeiten können entweder schwerwiegend (z. B. Koma, fokale Anomalien, Schlaganfall oder Krampfanfälle) oder schwach (z.B. Kopfschmerzen, Verwirrung) ausgeprägt sein (Rajan, 2016, Han et al., 2015). Kardiologische Symptome wie arterielle

Hypertonie werden ebenso beobachtet wie Nierenfunktionsstörungen (Deford et al., 2013). Symptome des Verdauungsapparates treten bei etwa der Hälfte der Patienten auf (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen). Unspezifische Schwäche (Veyradier und Meyer, 2005), Blutungen (z.B. Menorrhagie, Purpura, Ekchymose), und Fieber können ebenfalls auftreten (Rajan, 2016).

Neben akuten ischämischen Ereignissen wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und akuter Nierenschädigung deuten klinische Erfahrungen und kleine Kohorten-Studien auf mittel- und langfristige Effekte auftretender mikrovaskulärer Thromben hin. Hierbei wurde eine Assoziation zwischen der aTTP und lang andauernden oder persistenten Beeinträchtigungen von Herz-, Hirn- und Nierenfunktion untersucht (Thejeel et al., 2016).

In der retrospektiven Kohortenstudie von Chaturvedi et al. (n=100 Patienten) waren die Prävalenzen einer Hypertonie (39,6% vs. 29,8%), eines Schlaganfalls (13,2% vs. 1,8%) und einer Depression, die eine pharmakologische Behandlung erforderte (18,8% vs. 6,1%), für aTTP-Überlebende im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Population signifikant höher ($p<0,05$) (Chaturvedi et al., 2015). Die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung (CKD) unterscheidet sich nicht zwischen aTTP-Überlebenden und der allgemeinen Bevölkerung (siehe Abbildung 2) (Chaturvedi et al., 2015).



NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey

Abbildung 2: Langzeit-Morbidität bei aTTP Patienten (Chaturvedi et al., 2015)

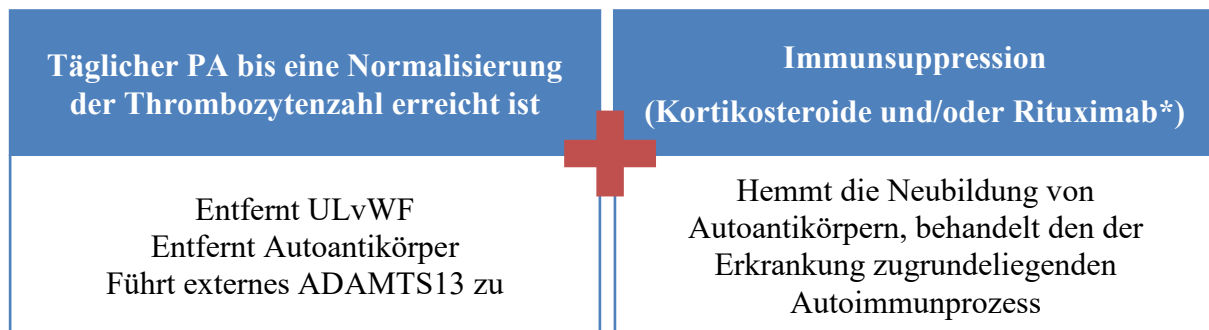
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte

Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Notwendigkeit einer sofortigen speziellen Behandlung

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 Tagen 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., 2012). 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)

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

Vor der Verfügbarkeit der Behandlung mit PA war TTP mit einer extrem hohen Mortalität verbunden (ca. 90%) (Goel et al., 2016). Die Verfügbarkeit des PA hat die akute Mortalität deutlich verbessert (akute Mortalität 10-20%) (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 nicht weiter verbessert werden (Benhamou et al., 2012, Kremer Hovinga et al., 2010, Chaturvedi et al., 2013, George, 2010, Rock et al., 1991). Die mediane Zeit von der Einweisung ins Krankenhaus bis zum Eintritt des Todes liegt bei den Patienten, die an der aTTP versterben, bei 9 Tagen (Goel et al., 2016), wobei die meisten dieser Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten (Goel et al., 2016, Benhamou et al., 2012). Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, die akute aTTP Mortalität weiter zu reduzieren, wobei gerade in der ersten Phase der Erkrankung ein erhöhtes Risiko zu versterben besteht.

Therapierefraktärität und aTTP Rezidiv

Des Weiteren sprechen ungefähr 17% dieser Patientenpopulation nicht auf die derzeit verfügbare Behandlung an (Benhamou et al., 2015). Eine solche Therapierefraktärität ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate von bis zu 40% verbunden (Benhamou et al., 2015, Chemnitz et al., 2010). 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 (Joly et al., 2017). Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, die Häufigkeit der aTTP Rezidive zu reduzieren.

Wirkmechanismus von Caplacizumab (Cablivi®)

Caplacizumab hat gegenüber Plasmaaustausch und Immunsuppression einen anderen Wirkmechanismus und wirkt dabei auf verschiedene Aspekte der komplexen Pathophysiologie, die für aTTP-Episoden charakteristisch sind. Im Gegensatz zu allen aktuellen Therapien für aTTP hemmt Caplacizumab die Thrombozytenadhäsion an den ULvWF unmittelbar und direkt und verhindert so die Bildung von mikrovaskulären Thromben, die bei der aTTP die schwere Thrombozytopenie verursachen. Die Bildung der mikrovaskulären Thromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten assoziierten akuten Komplikationen von aTTP (einschließlich akuter Mortalität) sowie mittel- und langfristiger Morbidität. Der unmittelbare Wirkungseintritt von Caplacizumab kann die Patienten vor weiteren Manifestationen der Erkrankung schützen, während sich der zugrundeliegende Erkrankungsprozess auflösen kann. Im Gegensatz dazu zeigen Plasmaaustausch und Immunsuppression einen verzögerten Wirkungseintritt, der dazu führt, dass Patienten während der akuten Phase einer aTTP-Episode den Risiken der Bildung mikrovaskulärer Thromben ausgesetzt werden (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 Vorbeugung der Mikrothrombenbildung/-Expansion reduziert Caplacizumab das Risiko schwerer thromboembolischer Komplikationen, die mit aTTP assoziiert sind, senkt den Anteil therapierefraktärer Patienten und die Inzidenz von Rezidiven (Peyvandi et al., 2016, Peyvandi und Callewaert, 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), 2020a). Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Aktuelle Behandlungsoptionen

Die aktuelle Behandlung von aTTP Patienten in Deutschland basiert auf dem täglichen Plasmaaustausch in Kombination mit Immunsuppression, welche auf die Kontrolle der zu Grunde liegenden Autoimmunprozesse abzielt (Scully et al., 2012, Veyradier, 2015, Sarode et al., 2014, Falter et al., 2013, Matsumoto et al., 2017). 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). Der Plasmaaustausch wird von der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich (Zusatzentgelt 36) (InEK GmbH, 2020) für aTTP-Patienten erstattet.

Mit immunsuppressiver Behandlung, die einen elementaren Faktor zur Behandlung des der aTTP zu Grunde liegenden Autoimmunprozesses darstellt, können dauerhafte Remissionen schneller erreicht werden als mit Plasmaaustausch allein (George, 2012). Immunsuppressiva

werden in der Regel als Ergänzung zum Plasmaaustausch während der initialen Behandlung von aTTP verabreicht und werden für einen Zeitraum von 1-2 Wochen nach dem Absetzen des Plasmaaustausch aufrechterhalten (Scully et al., 2012, George, 2012). Abhängig von den Präferenzen des Arztes werden zumeist intravenöses Methylprednisolon oder orales Prednisolon verabreicht.

In Deutschland existiert keine evidenzbasierte Leitlinie zur Behandlung der aTTP. Nach einer englischen evidenzbasierten aTTP Therapieleitlinie (Scully et al., 2012) werden PA (Evidenzgrad 1B) und Immunsuppressiva (Evidenzgrad 1B) empfohlen (siehe Tabelle 3-2), was auch von einer japanischen evidenzbasierten Leitlinie bestätigt wird (Matsumoto et al., 2017).

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).

Tabelle 3-2: Leitlinie des britischen Komitees für Standards in der Hämatologie und der britischen Gesellschaft für Hämatologie zur Behandlung der aTTP (Scully et al., 2012)

Behandlung der akuten aTTP
1. PA sollte mit dem 1,5 fachen Plasmavolumenaustausch mit S/D-Plasma (im Solvent-Detergent – Verfahren hergestellt) in allen Altersgruppen gestartet und täglich überprüft werden (Evidenzgrad 1B) 2. Das Volumen des Austausches kann auf das einfache Plasmavolumen reduziert werden, wenn sich der klinische Zustand und die Labor-Testergebnisse stabilisieren (Evidenzgrad 2C) 3. Die Intensivierung der Häufigkeit und / oder des Volumens des PA-Verfahrens sollte in lebensbedrohlichen Fällen in Betracht gezogen werden (Evidenzgrad 2B) 4. Täglicher PA sollte für ≥ 2 Tage nach einem Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 150 \times 10^9 / L$ fortgesetzt und dann gestoppt werden (Evidenzgrad 2B).
Zusätzliche Therapie der aTTP – Kortikosteroide
Intravenöses tägliches Methylprednisolon (z. B. 1 g / Tag für 3 aufeinanderfolgende Tage – Erwachsenen-Dosis) oder hochdosiertes orales Prednisolon (z. B. 1 mg / kg / Tag) sollte in Betracht gezogen werden (Evidenzgrad 1B)
Zusätzliche Therapie der aTTP – Rituximab
Patienten mit refraktärem oder rezidivierender immunvermittelter aTTP sollte Rituximab angeboten werden (Evidenzgrad 1B)

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

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

G-BA Beratungsgespräch

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

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

Zulassung) ggf. auch Rituximab – in der Therapie der aTTP einzusetzen, auch wenn die Datenlage aus Studien (Lim et al., 2015, Balduini et al., 2010, Cataland et al., 2017, Zeitler et al., 2007)) – wie G-BA-seitig zutreffend angemerkt - noch Optimierungspotential aufweist.

Dieses therapeutische Vorgehen – Plasmaaustausch und Immunsuppression – entspricht der üblichen Behandlungspraxis und hat auch Eingang in evidenzbasierte klinische Leitlinien gefunden; der Grad der Evidenz und der damit verbundenen Empfehlung wird von evidenzbasierten Leitlinien als 1B klassifiziert (Scully et al., 2012, Matsumoto et al., 2017).

Auch in Deutschland, z.B. in der Universitätsklinik Mainz, einem der deutschen Hauptzentren bei der ambulanten Behandlung der aTTP, wird die Kombination aus PA und Kortikosteroiden standardmäßig verabreicht. Dies zeigt sich in einer publizierten Auswertung einer im Universitätsklinikum Mainz behandelten aTTP Patientenkohorte (Falter et al., 2013). Die in Tabelle 3-3 dargestellten 21 aTTP Patienten wurden über eine Dauer von 103 akuten aTTP Episoden über eine Zeitspanne von 30 Jahren beobachtet. Gemäß den Autoren erfolgte bei allen 21 Patienten eine Immunsuppression, bei 20 Patienten durch eine Kortikosteroidgabe.

Tabelle 3-3: Akute aTTP Episoden und Behandlung - Universitätsklinik Mainz (Falter et al., 2013)

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

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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 (Veyradier, 2015) und britischen Studien (Scully et al., 2008, Hassan et al., 2015). 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 (Joly et al., 2016); in einem amerikanischen Register (Oklahoma) liegt die Fallzahl der aTTP Neuerkrankungen bei 0,09 Fällen je eine Million Kinder/Jugendlicher pro Jahr (Reese et al., 2013) - siehe Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Internationale Veröffentlichungen zur aTTP Inzidenz bei Kindern/Jugendlichen

Land	Quelle	Erkrankung	Inzidenz (pro Millionen Kinder / Jugendliche / Jahr)	Zeitraum der Datenerfassung	Referenz
Frankreich	Nationales Register für thrombotische Mikroangiopathien	aTTP	0,20 (Ersterkrankungen)	2000-2015	(Joly et al., 2016)
USA	Oklahoma TMA–HUS Register	aTTP	0,09 (Ersterkrankungen)	1996-2012	(Reese et al., 2013)

USA = Vereinigte Staaten von Amerika; TMA = Thrombotische Mikroangiopathie; Purpura ; HUS = Hämolytisches Urämic-Syndrom

Für die Abschätzung der akuten aTTP Episoden in Deutschland bei Jugendlichen ab 12 Jahren und 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 (Miesbach et al., 2019) übertragen, und wird im Folgenden detailliert beschrieben.

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

Für die Hauptdiagnosen dieser ICD-10-Codes (M31.1 und D59.3) existiert eine verlässliche nationale Krankenhausdiagnosestatistik (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2016, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018b), welche die Fallzahl auch für verschiedene Altersgruppen abbildet; es wurden die drei jüngsten, zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers, vorliegenden jährlichen Statistiken zugrunde gelegt (Jahre 2015, 2016, 2017). Bei der Krankenhausdiagnosestatistik handelt es sich um eine jährliche Vollerhebung von Patienten und Patientinnen, die im Berichtsjahr aus der vollstationären Behandlung eines Krankenhauses entlassen wurden.

Zur Abschätzung der Anzahl der Nebendiagnosen wurde auf Basis des InEK G-DRG Browsers, für den der Krankenhausdiagnosestatistik entsprechenden Zeitraum 2015-2017 (InEK GmbH, 2017, InEK GmbH, 2018, InEK GmbH, 2019), das Verhältnis zwischen Hauptdiagnosen und Nebendiagnosen bestimmt (auf Basis der jeweiligen Fallzahlen der Hauptabteilungen) und auf die nationalen Hauptdiagnosedaten angewandt, um die Anzahl der Nebendiagnosen abzuschätzen.

Diese Anzahl der Krankenhausfälle ist nach Jahr und Alter (Gesamt / ≥ 18 / < 18 / 10-17) in Tabelle 3-5 dargestellt.

Die Altersgruppe in der Krankenhausdiagnosestatistik, die der Zulassung gemäß Cablivi-Fachinformation am besten entspricht, ist die bezogen auf die Altersgruppe von 10-17 Jahren; hierfür wurden die in der Krankenhausdiagnosestatistik berichteten Fallzahlen der Altersgruppen 10-14 Jahre und 15-17 Jahre addiert. Diese Altersgruppe von 10-17 Jahren wird im Weiteren zur Abschätzung der Fallzahl der akuten aTTP Episoden in Deutschland bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 bis 18 Jahren zugrunde gelegt.

Tabelle 3-5: Anzahl der Krankenhausfälle für die ICD-10-Codes M31.1 und D59.3, nach Hauptdiagnose (HD), Nebendiagnose (ND), Jahr und Alter (Gesamt / ≥ 18 / < 18 / 10-17)

ICD-10 M31.1 (TMA)	Jahr 2017	Jahr 2016	Jahr 2015
M31.1 HD (Gesamt)	434	416	396
M31.1 HD (≥ 18 Jahre)	422	403	381
M31.1 HD (< 18 Jahre)	12	13	15
M31.1 HD (10-17 Jahre)	6	5	9
M31.1 ND (Gesamt)	491	397	471
M31.1 ND (≥ 18 Jahre)	477	384	453
M31.1 ND (< 18 Jahre)	14	12	18
M31.1 ND (10-17 Jahre)	7	5	11
ICD-10 D59.3 (HUS)	Jahr 2017	Jahr 2016	Jahr 2015
D59.3 HD (Gesamt)	471	488	467
D59.3 HD (≥ 18 Jahre)	253	295	263
D59.3 HD (< 18 Jahre)	218	193	204
D59.3 HD (10-17 Jahre)	38	31	44
D59.3 ND (Gesamt)	329	279	281
D59.3 ND (≥ 18 Jahre)	177	168	158
D59.3 ND (< 18 Jahre)	152	110	123
D59.3 ND (10-17 Jahre)	27	18	27

ICD-10 M31.1 TMA = Thrombotische Mikroangiopathie, ICD-10 D59.3 HUS = Hämolytisches Urämie-Syndrom, Gesamt=Kinder, Jugendliche und Erwachsene; Alter ≥ 18 =Erwachsene Patienten; Alter < 18 = Kinder und Jugendliche; Alter 10-17 Jahre = die Altersgruppe 10-17 Jahre wird im Weiteren zur Abschätzung der Fallzahl der akuten aTTP Episoden in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugrunde gelegt (gemäß der Zulassung / Cablivi-Fachinformation); HD = Hauptdiagnose, ND = Nebendiagnose

Um die tatsächlichen aTTP-Fälle zu bestimmen, die durch diese beiden ICD-Codes (M31.1 bzw. D59.3) kodiert wurden, hat der pharmazeutische Unternehmer in acht deutschen Krankenhäusern eine retrospektive epidemiologische Datenerhebung durchgeführt, diese wurde mittlerweile publiziert (Miesbach et al., 2019). Zur Selektion der Krankenhäuser wurden die Diagnosedaten der Qualitätsberichte (in maschinenverwertbarer Form) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018) genutzt, um die 30 Krankenhäuser mit der höchsten Fallzahl an M31.1 Diagnosen aus den Jahren 2013, 2014 und 2015 zu identifizieren.

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

ein konservativer Ansatz gewählt da andere mögliche Ansätze (z.B. ADAMTS-13-Level<10% [alleine]) zur Abschätzung einer niedrigeren aTTP Fallzahl führen würden.

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

Tabelle 3-6: Anteil der aTTP Fälle bezogen auf alle ICD-10 M31.1 und ICD-10 D59.3 KH-Fälle je Krankenhaus (2014-2017) (Eigene Erhebung (Ablynx NV, 2018))

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

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

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

Tabelle 3-7: Ergebnisse logistische Regression: Anteil der aTTP Fälle zur Abschätzung der Anzahl der akuten aTTP Fälle in Deutschland (Eigene Berechnungen (Ablynx NV, 2018))

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

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

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

Die Ergebnisse dieser gebundenen Hochrechnung sind in Tabelle 3-8 als absolute Fallzahlen für Kinder/Jugendliche in der Altersgruppe 10-17 Jahre dargestellt.

Tabelle 3-8: Ergebnisse der retrospektiven epidemiologischen Erhebung für aTTP Patienten – Kinder/Jugendliche in der Altersgruppe 10-17 Jahre - Hochrechnung der Anzahl akuter aTTP Fälle

Hochrechnung: Anzahl der akuten aTTP Fälle in Deutschland – Kinder/Jugendliche in der Altersgruppe 10-17 Jahre	2017			2016			2015		
	MW	UG 95% KI	OG 95% KI	MW	UG 95% KI	OG 95% KI	MW	UG 95% KI	OG 95% KI
aTTP Fälle in M31.1 HD (10-17 Jahre)	2,24*	1,84	2,63	1,86	1,54	3,94	3,35	2,77	3,94
aTTP Fälle in M31.1 ND (10-17 Jahre)	0,36	0,12	0,60	0,26	0,08	0,43	0,57	0,18	0,94
Gesamt aTTP Fälle (10-17 Jahre)	2,60	1,96	3,23	2,12	1,62	4,37	3,92	2,95	4,88
aTTP (Ersterkrankungen) (10-17 Jahre)	1,82	1,56	1,95	1,49	1,29	2,64	2,75	2,35	2,95
aTTP (Rezidive) (10-17 Jahre)	0,78	0,40	1,28	0,63	0,33	1,73	1,17	0,60	1,93

*Beispielrechnung: 37,26% (Tabelle 3-7 M31.1 Hauptdiagnose (%)) x 6 Fälle (Tabelle 3-5 M31.1 HD (10-17 Jahre)) = 2,2356 (gerundet auf zwei Nachkommastellen = 2,24 Fälle), ICD-10 M31.1 "Thrombotische Mikroangiopathie", Alter <18 = Kinder und Jugendliche; Alter 10-17 Jahre = die Altersgruppe 10-17 Jahre wird im Weiteren zur Abschätzung der Fallzahl der akuten aTTP Episoden in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugrunde gelegt (gemäß der Zulassung / Cablivi-Fachinformation), MW=Mittelwert, UG 95%KI = Untere Grenze 95% Konfidenzintervall; OG 95%KI = Obere Grenze 95% Konfidenzintervall

Anhand der vorstehend beschriebenen Hochrechnung, basierend auf der selbst durchgeführten und mittlerweile publizierten retrospektiven epidemiologischen Erhebung (Miesbach et al., 2019) und der jüngsten vorliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistiken (Jahr 2017), wird die jährliche Fallzahl der akuten aTTP Episoden in Deutschland für Kinder und Jugendliche im Alter von 10-17 Jahren auf durchschnittlich 2,60 Fälle geschätzt (zwischen 1,96 und 3,23 akute aTTP Episoden, gemäß der unteren und oberen Grenze des 95% Konfidenzintervalls).

Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Alter von 10-17 Jahren in 2017 [n=6.049.152 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020)] ergibt sich eine Inzidenz akuter aTTP Episoden von 0,43 (zwischen 0,32 und 0,53) je einer Million Kinder/Jugendlicher in dieser Altersgruppe. Diese Abschätzung enthält sowohl erstmals auftretende aTTP Episoden sowie auch rezidivierende aTTP Episoden, da in der zugrundeliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistik nur die Gesamtheit der akuten aTTP Episoden aber nicht die Zahl der betroffenen Patienten abgebildet ist.

Bezogen auf die Ersterkrankungen ergibt sich eine Inzidenz akuter aTTP Episoden von 0,30 (zwischen 0,26 und 0,32) je einer Million Kinder/Jugendlicher pro Jahr; dies liegt im Bereich der im französischen aTTP Register ermittelten Fallzahl der Neuerkrankungen (0,20 / 1 Million Kinder/Jugendlicher) (Joly et al., 2016).

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

Zur Abschätzung der Änderung der Anzahl der akuten aTTP Episoden im Zeitverlauf lassen sich die Daten der obigen Hochrechnung zugrunde legen (eigene Berechnungen anhand der oben präsentierten Daten). Danach wurden im Jahr 2015 3,92 aTTP Fälle, im Jahr 2016 2,12 aTTP Fälle und im Jahr 2017 2,6 aTTP Fälle, für Kinder und Jugendliche im Alter von 10-17 Jahren, ermittelt. Auf Basis dieser Mittelwerte und der in Tabelle 3-8 dargestellten Konfidenzintervalle (siehe Tabelle 3-8) lässt sich kein Hinweis auf eine signifikante Veränderung der aTTP Fallzahl im Zeitverlauf ableiten. Insofern ist auch für den kommenden 5-Jahres Zeitraum keine relevante Veränderung der aTTP Fallzahlen bzw. Patientenzahlen in Deutschland zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Caplacizumab (Cablivi®) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (gemäß der Cablivi-Fachinformation)	2,60 (1,96 bis 3,23)*	2,29 (1,72 bis 2,84)*

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß aktueller Bevölkerungsschätzungen des Statistischen Bundesamtes hat Deutschland ca. 83,2 Millionen Einwohner (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020); davon sind, laut aktueller Statistik des GKV-Spitzenverbades, 73,1 Millionen GKV versichert (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2020); dies entspricht 88% der Gesamtbevölkerung. Wendet man diesen GKV-Versichertenanteil auf die Fallzahl akuter aTTP Episoden bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren an [2,60 (1,96 bis 3,23) akute aTTP Episoden pro Jahr; Details siehe Kapitel 3.2.3], so ist in der GKV-Versichertenpopulation mit 2,29 (1,72 bis 2,84) akuten aTTP Episoden pro Jahr zu rechnen. Es wird angenommen, dass diese GKV-Patientenzahl durch die Gewichtseinschränkungen der Cablivi-Zulassung (Körpergewicht > 40 kg) nicht weiter reduziert wird, da das Durchschnittsgewicht bei Jugendlichen mit 12 Jahren bereits bei 47,1 kg liegt und mit zunehmendem Alter konstant steigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018a).

Diese Abschätzung enthält sowohl erstmals auftretende aTTP Episoden sowie auch rezidivierende aTTP Episoden, da in der zugrundeliegenden nationalen Krankenhausdiagnosestatistik nur die Gesamtheit der akuten aTTP Episoden abgebildet ist, aber nicht die Zahl der betroffenen Patienten. Daher lässt sich die Anzahl der Patienten nicht

eindeutig ableiten, da Rezidive zwar vorwiegend bei Patienten zu erwarten sind, die vor dem Bezugsjahr an einer aTTP erkrankt waren, aber auch bei Patienten auftreten, die, wie in Falter et al. dargestellt, innerhalb des Bezugsjahres bereits eine Neuerkrankung aufgewiesen haben (Falter et al., 2013)). Daher muss die vorstehend und in der Folge angegebene Fallzahl von im Mittel 2,29 als näherungsweise Abschätzung der Patientenzahl interpretiert werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Caplacizumab (Cabliivi®)	Jugendliche ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer akuten Episode der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	2,29 (1,72 bis 2,84)*

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

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch erheblichem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caplacizumab in der pädiatrischen Bevölkerung wurde noch nicht in vergleichenden klinischen Studien nachgewiesen.

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 der randomisierten, kontrollierten HERCULES-Studie an Erwachsenen auf jugendliche Patienten anhand eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodells. Zum anderen gehören zwei Einzelfallberichte, in denen jeweils die Behandlung von einer jugendlichen aTTP-Patientin mit Caplacizumab beschrieben wird, zur bestverfügbaren klinischen Evidenz.

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), 2020a). 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, 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 positiven Effekte von Caplacizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Ausmaß oftmals als erheblich zu bewerten sind, und der damit einhergehende Zusatznutzen durch Caplacizumab überwiegen den nur bei einem Endpunkt festgestellten geringeren Zusatznutzen, der, wie in Modul 4 näher ausgeführt, durch die in den Studien begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Aus den 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** in der definierten Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. ABLYNX NV 2016. Briefing Document. Rapporteur and Co-Rapporteur pre-submission meetings. In: ABLYNX NV (ed.) *Elcapsur/Cablivi. Anti-von Willebrand Factor Nanobody. Caplacizumab*. ALX-0081: Ablynx NV, Belgium.
2. ABLYNX NV 2018. Eigene Berechnungen auf Basis der Daten der aTTP Epi-Studie. In: ABLYNX NV (ed.). Ablynx NV, Belgium.
3. ALWAN, F., VENDRAMIN, C., VANHOORELBEKE, K., LANGLEY, K., MCDONALD, V., AUSTIN, S., CLARK, A., LESTER, W., GOODING, R., BISS, T., DUTT, T., COOPER, N., CHAPMAN, O., CRANFIELD, T., DOUGLAS, K., WATSON, H. G., VAN VEEN, J. J., SIBSON, K., THOMAS, W., MANSON, L., HILL, Q. A., BENJAMIN, S., ELLIS, D., WESTWOOD, J. P., THOMAS, M. & SCULLY, M. 2017. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*.
4. BALDUINI, C. L., GUGLIOTTA, L., LUPPI, M., LAURENTI, L., KLERSY, C., PIERESCA, C., QUINTINI, G., IULIANO, F., RE, R., SPEDINI, P., VIANELLI, N., ZACCARIA, A., POGLIANI, E. M., MUSSO, R., BOBBIO PALLAVICINI, E., QUARTA, G., GALIENI, P., FRAGASSO, A., CASELLA, G., NORIS, P. & ASCARI, E. 2010. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol*, 89, 591-6.
5. BENHAMOU, Y., ASSIE, C., BOELLE, P. Y., BUFFET, M., GRILLBERGER, R., MALOT, S., WYNCKEL, A., PRESNE, C., CHOUKROUN, G., POULLIN, 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.
6. 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., POULLIN, 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.
7. BENNETT, C. L. & DJULBEGOVIC, B. 2016. Thrombotic thrombocytopenic purpura: gaining knowledge. *Lancet Haematol*, 3, e210-e211.
8. BOMMER, M., WOLFLE-GUTER, M., BOHL, S. & KUCHENBAUER, F. 2018. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*, 115, 327-334.

9. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2020. *Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln* [Online]. Available: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf [Accessed 21.09.2018].
10. 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.
11. CATALAND, S. R., KOURLAS, P. J., YANG, S., GEYER, S., WITKOFF, L., WU, H., MASIAS, C., GEORGE, J. N. & WU, H. M. 2017. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*, 1, 2075-2082.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. CRAWLEY, J. T. & SCULLY, M. A. 2013. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2013, 292-299.
18. 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.
19. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2009. EMA orphan drug decision for caplacizumab.
20. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020a. Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].
21. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020b. Assessment report Cablivi Procedure No. EMEA/H/C/004426/II/0021. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 23.06.2020].

22. 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.
23. 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.
24. FURLAN, M., ROBLES, R., GALBUSERA, M., REMUZZI, G., KYRLE, P. A., BRENNER, B., KRAUSE, M., SCHARRER, I., AUMANN, V., MITTLER, U., SOLENTHALER, M. & LAMMLE, B. 1998. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 339, 1578-84.
25. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-146.
26. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2018. *Qualitätsberichte der Krankenhäuser in maschinenverwertbarer Form 2013-2015* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/qualitaetssicherung/qualitaetsdaten/qualitaetsbericht/xml-daten/> [Accessed 25.07.2018].
27. GEORGE, J. N. 2010. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*, 116, 4060-4069.
28. GEORGE, J. N. 2012. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Hematol*, 87 Suppl 1, S88-S91.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. INEK GMBH. 2017. *G-DRG-Browser 2015_2016*. [Online]. Available: https://www.g-drug.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG/G-DRG-Browser_2015_2016 [Accessed 25.07.2018].
33. INEK GMBH. 2018. *G-DRG-Browser 2016_2017*. [Online]. Available: https://www.g-drug.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/Datenveroeffentlichung_gem_21_KHEntgG/G-DRG-Browser_2016_2017 [Accessed 25.07.2018].
34. INEK GMBH. 2019. *G-DRG-Browser 2017-2018*. [Online]. Available: <https://download.g-drug.de/DrgBrowser/2019/DrgP21Browser.zip> [Accessed 23.04.2019].

35. INEK GMBH. 2020. *Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version* [Online]. Available: https://www.g-drug.de/content/download/8915/65578/version/3/file/Fallpauschalenkatalog_2020.pdf?pk_campaign=drg19&pk_kwd=fpk19 [Accessed 27.04.2020].
36. JOLY, B. S., COPPO, P. & VEYRADIER, A. 2017. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 129, 2836-2846.
37. 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.
38. 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.
39. 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*, 115(8):1500-11.
40. 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.
41. 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.
42. MARIOTTE, E., AZOULAY, E., GALICIER, L., RONDEAU, E., ZOUITI, F., BOISSEAU, P., POULLIN, P., DE, M. E., PROVOT, F., DELMAS, Y., PEREZ, P., BENHAMOU, Y., STEPANIAN, A., COPPO, P. & VEYRADIER, A. 2016. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*, 3, e237-e245.
43. MASIAS CASTANON, C., WU, H., MCGOOKEY, M., JAY, L., WU, H., CATALAND, S. R. & YANG, S. 2016. No Major Differences in Outcomes Between the Initial and Relapse Episodes in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: The Experience from the Ohio State University Registry. *Blood*, 128, 2544.
44. 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.
45. 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.

46. MIESBACH, W., MENNE, J., BOMMER, M., SCHONERMARCK, U., FELDKAMP, T., NITSCHKE, M., WESTHOFF, T. H., SEIBERT, F. S., WOITAS, R., SOUSA, R., WOLF, M., WALZER, S. & SCHWANDER, B. 2019. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 260.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. PEYVANDI, F. & CALLEWAERT, F. 2016. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [comment on full paper]. *N Engl J Med*, 374, 2497-8.
51. 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.
52. 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.
53. PHARMETHEUS AB 2018a. Report Population PKPD Modeling of Caplacizumab in Healthy Volunteers and Patients with Stable Angina or aTTP.
54. PHARMETHEUS AB 2018b. Executive Summary Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment.
55. PHARMETHEUS AB 2018c. Corrigendum Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment.
56. PHARMETHEUS AB 2018d. Executive Summary ALX0681-MS-01: Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment in Juvenile Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
57. 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].
58. 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.
59. 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.
60. SADLER, J. E. 2008. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 112, 11-18.
61. 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.
62. SARODE, R., BANDARENKO, N., BRECHER, M. E., KISS, J. E., MARQUES, M. B., SZCZEPIONIOWSKI, 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.
63. 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.
64. 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.
65. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2016. *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2015. (Auszug aus Excel-Tabelle mit relevanten Daten)* [Online]. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Available: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm> [Accessed 08.05.2018].
66. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2017. *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2016. (Auszug aus Excel-Tabelle mit relevanten Daten)* [Online]. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Available: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm> [Accessed 08.05.2018].
67. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2018a. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht* [Online]. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Available: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=48652823&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=86386622 [Accessed 23.04.2020].
68. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2018b. *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2017. (Auszug aus Excel-Tabelle mit relevanten Daten)* [Online]. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Available: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm> [Accessed 08.05.2018].
69. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2020. *Bevölkerung in Deutschland zum Jahresende 2017 - Kinder und Jugendliche von 10-17 Jahren* [Online]. Available:

<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411>
[Accessed 23.04.2020].

70. 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.
71. 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.
72. TSAI, H. M. & LIAN, E. C. 1998. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med*, 339, 1585-1594.
73. VESELEY, S. K. 2015. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost*, 13, S216-S222.
74. 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.
75. VEYRADIER, A. & MEYER, D. 2005. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J. Thromb. Haemost*, 3, 2420-2427.
76. YAGI, H., MATSUMOTO, M. & FUJIMURA, Y. 2012. Paradigm shift of childhood thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency. *Presse Med*, 41, e137-55.
77. ZEITLER, H., ULRICH-MERZENICH, G., WALGER, P., BARTELS, M., GOLDMANN, G., VETTER, H. & OLDENBURG, J. 2007. Treatment of Adults with Clinically Suspected Severe Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – Experiences of a Single Centre. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 34, 64-72.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

Vorbemerkungen

Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva

In der Indikation zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden, wird Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet (European Medicine Agency (EMA), 2020a).

Die Kosten der Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva fallen dabei beim zu bewertenden Arzneimittel Caplacizumab an. Der G-BA teilte im Beratungsgespräch am 12. Oktober 2017 (finale Niederschrift 2017-B-146) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017) mit, dass Kortikosteroide im vorliegenden Anwendungsgebiet in der klinischen Praxis zwar verabreicht werden, der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden gegenüber dem alleinigen Plasmaaustausch jedoch nicht eindeutig belegt sei. Daher wird auf die detaillierte Darstellung der Kosten der Immunsuppressiva in den nachfolgenden Tabellen verzichtet, diese werden der Vollständigkeit halber allerdings im Text hergeleitet und als Fußnote berichtet.

Zusätzliche Berechnung der Kosten der Therapie mit Rituximab

Rituximab wird seit den frühen 2000er Jahren „außerhalb seiner Zulassung“ als Immunsuppressivum bei der Behandlung von aTTP eingesetzt (Bommer et al., 2018).

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

Gemäß des Rahmenvertrags nach § 129 Abs. 2 SGB V sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Apotheke nur austauschbar, „sofern diese auf das jeweilige

Referenzarzneimittel Bezug nehmend zugelassen sind und sich in Ausgangsstoffen und Herstellungsprozess nicht unterscheiden“ (GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband, 2016). Dies ist bei Rituximab zwischen dem Referenzarzneimittel MabThera® und den Biosimilars Truxima® und Rixathon® jeweils nicht der Fall. Folglich sind die jeweiligen Produkte nicht gegeneinander austauschbar und lösen gleichermaßen Kosten zu Lasten der GKV aus. Nachfolgend werden daher auch die Jahrestherapiekosten auf Basis der Handelsformen der Referenzarzneimittel berechnet.

Körpergewicht und Körpergröße laut Mikrozensus 2017

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit des Körpergewichts und der Körpergröße wird das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße eines Unisex-Standardpatienten laut Mikrozensus 2017 im Alter von 12 bis unter 18 Jahren in Höhe von 58,4 kg Körpergewicht und in Höhe von 167 cm Körpergröße berücksichtigt [eigene Berechnungen auf Basis der in der Tabelle abgebildeten Werte je relevantem Alter in Jahren;(Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018a)]. Dies ist eine Annahme im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und berücksichtigt nicht, dass die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe patientenindividuell unterschiedlich hoch ausfallen kann. Relevant ist dieses Vorgehen beim Wirkstoff Rituximab.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Caplacizumab (Cablivi®)	aTTP Patienten ab 12 Jahren (≥ 40 kg Körpergewicht)	Einmal täglich*	1	35 Tage**
Plasmaaustausch (PA) [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]	aTTP Patienten ab 12 Jahren (≥ 40 kg Körper- gewicht)	Einmal täglich	1	5 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht definiert**				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

* Erstdosis: Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch; Folgedosen: Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung des täglichen Plasmaaustauschs. ** davon 5 Tage in Verbindung mit PA (siehe Zeile darunter); **auf Grund des Orphan-Drug Status von Caplacizumab wurde gemäß G-BA Verfahrensordnung keine ZVT definiert

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

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der Caplacizumab Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a) entnommen. Für Jugendliche werden im Folgenden Behandlungsmodus und Dauer aus der Phase-III Studie (HERCULES) verwendet.

Caplacizumab (Cablivi®)

Gemäß Fachinformation wird Caplacizumab, auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit ≥ 40 kg Körpergewicht als intravenöse Erstdosis von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch und danach täglich nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung (median 5 Tage – siehe unten) verabreicht. Danach wird eine tägliche subkutane Injektion von Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung der täglichen Plasmaaustauschbehandlung angewendet. In der HERCULES Studie wurde Caplacizumab einmal täglich für eine mediane Behandlungsdauer von 35 Tagen (Caplacizumab-Arm) verabreicht (HERCULES CSR Tabelle 14.1.2.9), was den Angaben in der Fachinformation entspricht. Daher wird für Caplacizumab eine Behandlungsdauer von 35 Tagen angenommen.

Plasmaaustausch

Der Behandlungsmodus des Plasmaaustausches (PA) ergibt sich auf Basis der HERCULES-Studie. Im Gesamtbehandlungszeitraum wurde für die Patienten die mit Caplacizumab behandelt wurden eine mediane Behandlungsdauer von 5,0 Tagen festgestellt (HERCULES CSR Tabelle 14.2.1.5.2 (Ablynx NV, 2018)). Daher wird für den PA, der in Verbindung mit Caplacizumab durchgeführt wird, eine Behandlungsdauer von 5 Tagen angenommen.

Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr für Caplacizumab und Plasmaaustausch

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

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

Eine weitere Berücksichtigung der möglichen aTTP Rezidive in Tabelle 3-11 hätte somit im weiteren Berechnungsverlauf zu einer Doppelzählung dieser Ereignisse geführt.

Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva

Kortikosteroide

Um die Behandlungsdauer verschiedener Immunsuppressiva im Rahmen des Anwendungsgebietes aTTP abzuschätzen, wurden die verfügbaren Daten zur immunsuppressiven Begleittherapie aus der HERCULES-Studie verwendet. Dabei wurden am häufigsten Kortikosteroide ($\approx 99\%$ im Cablivi®-Arm, n=69 Patienten) (HERCULES CSR

Tabelle 11 (Ablynx NV, 2018)) verabreicht. Gemäß den Angaben wurden hauptsächlich Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon und Hydrocortison verwendet.¹

Im Cablivi®-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer mit Kortikosteroiden 34,0 Tage (HERCULES CSR Tabelle 12 (Ablynx NV, 2018)). Daher wird für die Kortikosteroide, die in Verbindung mit Caplacizumab verabreicht werden, eine Behandlungsdauer von 34 Tagen angenommen.

Off-label Therapie: Rituximab

Rituximab (MabThera®)

Die Behandlungsdauer mit Rituximab (MabThera®) erfolgt laut Fachinformation zyklisch als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von vier Wochen (insgesamt 4 Infusionen) (European Medicine Agency (EMA), 2020b). Diese 4 Infusionen werden auch in der „off-label“ Indikation aTTP in der aktuellen Literatur als wirksam berichtet (Bommer et al., 2018); es ist hierbei jedoch zu beachten, dass in der klinischen Praxis ein patientenindividuelles Therapieschema, gemäß dem Ermessen des behandelnden Arztes, zur Anwendung kommen kann, dies wird daher in den hier aufgeführten Kalkulationen nicht berücksichtigt.

Rituximab Biosimilars (Truxima® und Rixathon®)

Seit dem 15.04.2017 und 15.07.2017 befinden sich Biosimilars zu Rituximab (Handelsnamen: Truxima®/Mundipharma, Rixathon®/Hexal) im Markt. Zulassungstext und Behandlungsmodus entsprechen den Angaben in der Fachinformation von MabThera® (European Medicine Agency (EMA), 2020b). Entsprechend werden pro Patient und Jahr ebenfalls vier Behandlungen angegeben (European Medicine Agency (EMA), 2020d, European Medicine Agency (EMA), 2020c). Diese vier Infusionen werden auch in der „off-label“ Indikation aTTP in der aktuellen Literatur als wirksam berichtet (Bommer et al., 2018); es ist hierbei jedoch zu beachten, dass in der klinischen Praxis ein patientenindividuelles Therapieschema, gemäß dem Ermessen des behandelnden Arztes, zur Anwendung kommen kann, dies wird daher in den hier aufgeführten Kalkulationen nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

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

(siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Caplacizumab (Cablivi®)	aTTP Patienten ab 12 Jahren (≥ 40 kg Körpergewicht)	Einmal täglich*	35 Tage**
Plasmaaustausch (PA) [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]	aTTP Patienten ab 12 Jahren (≥ 40 kg Körpergewicht)	Einmal täglich	5 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht definiert**			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

* Erstdosis: Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch; Folgedosen: Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung des täglichen Plasmaaustauschs. ** davon 5 Tage in Verbindung mit PA (siehe Zeile darunter); **auf Grund des Orphan-Drug Status von Caplacizumab wurde gemäß G-BA Verfahrensordnung keine ZVT definiert

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Caplacizumab (Cablivi®)	aTTP Patienten ab 12 Jahren (≥ 40 kg Körpergewicht)	35 Tage*	10 mg ($\cong 1$ Injektionslösung à 10 mg)	350 mg ($\cong 35$ Injektionslösungen à 10 mg)**
Plasmaaustausch (PA) [in Verbindung mit Caplacizumab (Cablivi®)]	aTTP Patienten ab 12 Jahren (≥ 40 kg Körpergewicht)	5 Tage	täglich	5 Behandlungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht definiert**				

* davon 5 Tage in Verbindung mit PA (siehe Zeile darunter); **Erstdosis: Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor dem Plasmaaustausch; Folgedosen: Tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmaaustauschbehandlung für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschbehandlung, danach tägliche subkutane Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage nach Beendigung des täglichen Plasmaaustauschs;); **auf Grund des Orphan-Drug Status von Caplacizumab wurde gemäß G-BA Verfahrensordnung keine ZVT definiert

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

Caplacizumab (Cablivi®)

Der Verbrauch pro Gabe Caplacizumab (Cablivi®) beruht auf der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a). Die tägliche Dosierung entspricht 10 mg Caplacizumab, die allen aTTP Patienten (Erwachsene, Jugendliche ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) über den Gesamtbehandlungszeitraum verabreicht wird; es sind keine Dosismodifikationen vorgesehen. Durch die Multiplikation der täglichen Dosis mit der Anzahl der Behandlungstage, die in Kapitel 3.3.1 näher erläutert werden, ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch von 350 mg (= 35 Injektionen à 10mg) je behandelten Erwachsenen aTTP Patienten.

Plasmaaustausch

Die Anzahl der Plasmaaustauschbehandlung wurde auf Basis der HERCULES-Studie abgeschätzt und entspricht den Angaben zum Gesamtbehandlungszeitraum, der in Kapitel 3.3.1 näher erläutert wird, da zur Initialtherapie der aTTP in der Regel einmal täglich ein Plasmaaustausch durchgeführt wird. Neben der Anzahl der Plasmaaustauschbehandlung ließe sich auch das ausgetauschte Plasmavolumen als Maßstab für den „Gebrauch je Gabe“ definieren: In der HERCULES-Studie wurde im Gesamtbehandlungszeitraum im Caplacizumab-Arm ein Gesamtplasmavolumen von durchschnittlich 21,3 Litern ausgetauscht, im Vergleich zu 35,9 Litern im Placebo-Arm (HERCULES CSR Tabelle 23 (Ablynx NV, 2018)). Da das Plasmavolumen jedoch keinen direkten Einfluss hat auf die GKV-Kosten, wurde in Tabelle 3-13 lediglich auf die Anzahl der PA-Prozeduren Bezug genommen, die maßgeblich sind für die Berechnung der GKV-Erstattung (siehe Kapitel 3.3.3). Da für Kinder/Jugendliche keine Studiendaten vorliegen, wurden den weiteren Berechnungen die Werte aus der HERCULES Studie zugrunde gelegt.

Kortikosteroide

Die Angaben zum Verbrauch pro Behandlungstag wurden dem DDD-Index der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der maßgeblichen Indikation entnommen (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020). Danach liegt die DDD von Methylprednisolon bei 20 mg (hier wurde die parenterale Anwendung zugrunde gelegt), bei Prednison bei 10 mg, bei Prednisolon bei 10 mg und bei Hydrocortison bei 30 mg (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020).

Rituximab

Gemäß Fachinformation von Rituximab (European Medicine Agency (EMA), 2020b, European Medicine Agency (EMA), 2020d, European Medicine Agency (EMA), 2020c) erfolgt eine Dosierung von wöchentlich 375 mg je Quadratmeter (m²) Körperoberfläche (KOF). Dafür wurde für die Berechnungen ein Durchschnittswert von 1,65 m² (Du Bois-Formel (Du Bois und Du Bois, 1916)) zugrunde gelegt.

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

Gemäß dem Vorgehen des G-BA wurde hierzu der Unisex-Standardpatient, bezogen auf Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren, mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 167 cm und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 58,4 kg berücksichtigt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018a). Unter Verwendung dieses Durchschnittswertes und der Angaben in den Fachinformationen wurden der Verbrauch pro Gabe sowie der Jahresdurchschnittsverbrauch errechnet:

- Dosierungsempfehlung pro Gabe: 375 mg/m² Körperoberfläche
- Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 375 mg/m² Körperoberfläche * 1,6541 m² Körperoberfläche = 620,29 mg.
- Durchschnittsverbrauch pro Jahr: 620,29 mg * 4 Behandlungstage = 2.481 mg.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Caplacizumab (Cablivi®)	PZN: 14299764 Cablivi® 10 mg Pulver u. Lm. z. Herst. e. Inj.- Lsg., [1 ml = 10 mg] 10 mg/ml (n=1) AVP: 4.395,61 €	4.393,84 € [1,77 € ¹⁾ ; 0,00 € ²⁾]
	PZN: 14360498 Cablivi® 10 mg Pulver u. Lm. z. Herst. e. Inj.- Lsg., [1 ml = 10 mg] 10 mg/ml (n=7) AVP: 30.708,13 €	30.706,36 € [1,77 € ¹⁾ ; 0,00 € ²⁾]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht definiert**		

¹⁾ Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V

²⁾ Rabatt nach § 130a SGB V

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

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packung dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte (gemäß Arzneimittelpreisverordnung (Bundesministerium für Wirtschaft (BMW), 2019)) werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

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

Caplacizumab (Cablivi®)

Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte für die Cablivi® wurden auf Basis des WEBAPO® InfoSystems der Lauer-Taxe (Stand 15.04.2020) ermittelt. Diese Kosten beruhen bereits auf dem nach § 130b Abs. 3 SGB V verhandelten Erstattungsbeträgen.

Für die Packung mit einer Verbrauchseinheit (eine 10 mg Injektionslösung) beträgt der Apothekenabgabepreis für Caplacizumab (Cablivi®) 4.395,61 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach §130a Abs. 1 SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten pro Packung (n=1) in Höhe von 4.393,84 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (LAUER-FISCHER GmbH, 2020a).

Für die Packung mit sieben Verbrauchseinheiten (10 mg je Injektionslösung) beträgt der Apothekenabgabepreis für Caplacizumab (Cablivi®) 30.708,13 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach §130a Abs. 1 SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten pro Packung (n=7) in Höhe von 30.706,36 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (LAUER-FISCHER GmbH, 2020b).

Plasmaaustausch

Die Plasmaaustauschbehandlung wird während des stationären Aufenthalts zur Initialtherapie der aTTP einmal täglich durchgeführt. Für die Durchführung der PA kann das Krankenhaus das Zusatzentgelt 36 „Plasmapherese“ berechnen. Dies beträgt gemäß dem Fallpauschalen-Katalog der G-DRG-Version 2020 (InEK GmbH, 2020) 1.097,94 € je PA-Behandlung.

Kortikosteroide

Die Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte für die verschiedenen Immunsuppressiva wurden auf Basis des WEBAPO® InfoSystems der Lauer-Taxe (Stand 15.04.2020) ermittelt. Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese gemäß der Vorgabe des G-BA berücksichtigt und den Kalkulationen zugrunde gelegt.

Zur Ermittlung der Kosten für Methylprednisolon wurde angenommen, dass dieses Arzneimittel parenteral verabreicht wird – die zugrunde gelegte DDD beträgt in der relevanten Indikation 20 mg (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020). Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die 250 mg Packung identifiziert. Da für diese keine Festbetragsgruppe existiert, wurde mittels der WEBAPO® InfoSystem Funktion „Vergleichbare Artikel“ und der Funktion „Substanzsuche“ ein Preisvergleich durchgeführt. Dabei wurde „URBASON soluble forte 250 mg P.u.LM H.Inj/Inf.L.“ als nach Abzug gesetzlicher Rabatte günstigstes Präparat identifiziert. Der Apothekenabgabepreis je Packung (1 x 250 mg) beträgt 20,63 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020d).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 und 3b SGB V (0,45 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 18,41 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Ermittlung der Kosten für Prednison wurde die DDD von 10 mg (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020) in der relevanten Indikation zugrunde gelegt. Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die N1-Packung identifiziert, die 20 Tabletten zu je 10mg enthält. Der Festbetrag für diese N1-Packung beträgt 13,33 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020f).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3a und 3b SGB V und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 11,56 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Ermittlung der Kosten für Prednisolon wurde die DDD von 10 mg (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020) in der relevanten Indikation zugrunde gelegt. Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die N1-Packung identifiziert, die 20 Tabletten zu je 10 mg enthält. Der Festbetrag für diese N1-Packung beträgt 12,67 €, (LAUER-FISCHER GmbH, 2020e).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 10,90 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zur Ermittlung der Kosten für Hydrocortison wurde die DDD von 30 mg in der relevanten Indikation (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2020) zugrunde gelegt. Als wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße wurde die 250 mg Packung identifiziert. Da für diese keine Festbetragsgruppe existiert, wurde mittels der WEBAPO® InfoSystem Funktion „Vergleichbare Artikel“ und der Funktion „Substanzsuche“ ein

Preisvergleich durchgeführt. Dabei wurde „HYDROCORTISON 250 Rotexmedica Tr.-Subst.m.Lsg.-M.“ als günstigstes Präparat identifiziert. Der Apothekenabgabepreis je Packung (1 x 250 mg) beträgt 17,33 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020c).

Nach Abzug der tatsächlich in der Lauer-Taxe angegebenen gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1, 3a und 3b SGB V (1,66 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 13,90 € pro Packung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Rituximab

Bei einem Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag von 620,29 mg werden eine Packung á 500 mg und zwei Packungen á 100 mg benötigt. Gemäß der Vorgabe des G-BA wurden Importarzneimittel nicht berücksichtigt.

Der Apothekenabgabepreis von Rituximab (**MabThera®**) für die Packung mit einer Durchstechflasche á 500 mg ist mit 2.052,90 € angegeben (LAUER-FISCHER GmbH, 2020h). Nach Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (113,96 €) sowie des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.937,07 €. Die aktuell in der Lauer-Taxe gelistete 100 mg Packung umfasst zwei Durchstechflaschen und kostet im Apothekenabgabepreis 843,67 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020g). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 und 3a SGB V (46,10 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 795,80 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis von Rituximab (**Truxima®**) beträgt für die Packung mit einer Durchstechflasche á 500 mg 1.777,06 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020l). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (98,21 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 1.677,08 €. Der Apothekenabgabepreis der 100 mg Packung mit zwei Stück beträgt 716,94 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020k). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (39,08 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 676,09 € pro Packung.

Der Apothekenabgabepreis von Rituximab (**Rixathon®**) beträgt für die Packung mit einer Durchstechflasche á 500 mg 1.819,65 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020j). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (100,64 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 1.717,24 €. Der Apothekenabgabepreis der 100 mg Packung mit zwei Stück beträgt 747,83 € (LAUER-FISCHER GmbH, 2020i). Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (40,79 €) und des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 805,27 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

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

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

Gemäß der Cablivi®-Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erwarten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

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

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

Gemäß der Cablivi®-Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erwarten.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Caplacizumab (Cablivi®) (in Verbindung mit Plasmaaustausch)*	aTTP Patienten ab 12 Jahre (≥ 40 kg Körpergewicht)	159.022 €	364.160 € [273.518€ bis 451.622 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht definiert**			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

* die Jahrestherapiekosten der immunsuppressiven Begleittherapie mit Kortikosteroiden betragen pro Patient unter Caplacizumab Therapie 18,53 € bis 56,71 € (50,08 € bei Anwendung von Methylprednisolon, 19,65 € bei Prednison, 18,53 € bei Prednisolon und 56,71 € bei Hydrocortison); diese Kosten sind in der Tabelle nicht berücksichtigt.

* die Jahrestherapiekosten der off-label Therapie mit Rituximab betragen pro Patient zwischen 8.565,68 € und 9.662,80 € bei angenommenen 4 Behandlungen (MabThera: 1 Behandlung = 2.415,70 €, 4 Behandlungen = 9.662,80 €; Truxima: 1 Behandlung = 2.0831,71 €, 4 Behandlungen = 8.334,84 €; Rixathon: 1 Behandlung = 2.141,42 €, 4 Behandlungen = 8.565,68 €); diese Kosten sind in der Tabelle nicht berücksichtigt.

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

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

Tabelle 3-19: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (Fallzahlen 2017; pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie /	Kosten / Patient*	Minimum / Gesamt	Maximum / Gesamt	Mittelwert / Gesamt
Anzahl Patienten	1	1,72	2,84	2,29
Caplacizumab (Cablivi®) in Verbindung mit Plasmaaustausch	159.022 €	273.518 €	451.622 €	364.160 €
<i>darin Caplacizumab (Cablivi®)</i>	153.532 €	264.075 €	436.031 €	351.588 €
<i>darin Plasmaaustausch</i>	5.490 €	9.443 €	15.592 €	12.572 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht definiert**				

* die Kosten / Patient wurden für die weiterführenden Kalkulationen auf volle Eurobeträge gerundet; **auf Grund des Orphan-Drug Status von Caplacizumab wurde gemäß G-BA Verfahrensordnung keine ZVT definiert

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Aus Herstellersicht wird davon ausgegangen, dass im Kalenderjahr 2020 ein Jugendlicher mit aTTP in Deutschland mit Caplacizumab behandelt wird. Für die Folgejahre 2021 und 2022 wird das kalkulatorische Maximum von jeweils drei Jugendlichen mit aTTP angenommen, die mit Caplacizumab behandelt werden.

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

Die Auswirkungen der vom Hersteller erwarteten Versorgungsanteile auf die Jahrestherapiekosten für die GKV sind in Tabelle 3-20 dargestellt. Durch die Anwendung von Caplacizumab werden folgende Jahrestherapiekosten erwartet: Jahr 2020 109.725 Euro, Jahr 2021 236.942 Euro und von Jahr 2022 327.584 Euro.

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

Jahr	Therapie	Versorgungsanteil
Jahr 2020 (1 Jugendlicher)	Anzahl Patienten	1
	Caplacizumab (Cabli [®]) (plus PA)	159.022 €
	Caplacizumab (Cabli [®]) (allein)	153.532 €
	PA [in Verbindung mit Caplacizumab (Cabli [®])]	5.490 €
Jahr 2021 (3 Jugendliche)	Anzahl Patienten	3
	Caplacizumab (Cabli [®]) (plus PA)	477.065 €
	Caplacizumab (Cabli [®]) (allein)	460.595 €
	PA [in Verbindung mit Caplacizumab (Cabli [®])]	16.469 €
Jahr 2022 (3 Jugendliche)	Anzahl Patienten	3
	Caplacizumab (Cabli [®]) (plus PA)	477.065 €
	Caplacizumab (Cabli [®]) (allein)	460.595 €
	PA [in Verbindung mit Caplacizumab (Cabli [®])]	16.469 €

PA=Plasmaaustausch

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Zur Abschätzung aTTP Fallzahl in Deutschland wurden Daten aus der in Kapitel 3.2.3 beschriebenen retrospektiven epidemiologischen Erhebung auf Krankenhausebene kombiniert mit Daten der vom statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellten Krankenhausdiagnosestatistik und den Daten des G-DRG Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Auf Basis dieser Fallzahl wurde unter Anwendung der aktuellen GKV Kennzahlen und Faustformeln die erwartete Anzahl der für die Behandlung in Frage kommenden GKV-Patienten berechnet.

Für die Berechnung der GKV-Kosten wurde im Wesentlichen auf die Angaben aus der Cablivi®-Fachinformation, die Ergebnisse der HERCULES-Studie (Clinical Study Report), sowie die Preisinformationen aus dem G-DRG Fallpauschalenkatalog und der Lauer-Taxe® zurückgegriffen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. ABLYNX NV 2018. CLINICAL STUDY REPORT ALX0681-C301 (HERCULES): A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (5.3.2018/Version 1.0: Final).
2. BOMMER, M., WOLFLE-GUTER, M., BOHL, S. & KUCHENBAUER, F. 2018. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*, 115, 327-334.
3. BUNDESMINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT (BMW). 2019. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1450) geändert worden ist* [Online]. Available: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf> [Accessed 27.04.2020].
4. DU BOIS, D. & DU BOIS, E. F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Int. Med.*, 17, 863–871.
5. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020a. Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].
6. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020b. Rituximab (MabThera®): EPAR-Produkt Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.04.2020].
7. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020c. Rituximab (Rixathon®): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rixathon-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.04.2020].
8. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020d. Rituximab (Truxima®): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/truxima-epar-product-information_de.pdf [Accessed 27.04.2020].
9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-146.
10. GKV-SPITZENVERBAND & DEUTSCHER APOTHEKERVERBAND. 2016. *Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der redaktionellen Fassung vom 30. September 2016* [Online]. Available: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/AM_20160930_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf [Accessed 12.09.2018].
11. INEK GMBH. 2020. *Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version* [Online]. Available: https://www.g-drug.de/content/download/8915/65578/version/3/file/Fallpauschalenkatalog_2020.pdf?pk_campaign=drgl9&pk_kwd=fpk19 [Accessed 27.04.2020].
12. LAUER-FISCHER GMBH. 2020a. *Caplacizumab (Cablivi®) [n=1] - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: <https://www.cgm.com/lauer->

- [fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp](https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp)
[Accessed 27.04.2020].
13. LAUER-FISCHER GMBH. 2020b. *Caplacizumab (Cablivi®) [n=7] - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 27.04.2020].
 14. LAUER-FISCHER GMBH. 2020c. *Hydrocortison - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 27.04.2020].
 15. LAUER-FISCHER GMBH. 2020d. *Methylprednisolon - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 27.04.2020].
 16. LAUER-FISCHER GMBH. 2020e. *Prednisolon - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 27.04.2020].
 17. LAUER-FISCHER GMBH. 2020f. *Prednison - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 27.04.2020].
 18. LAUER-FISCHER GMBH. 2020g. *Rituximab (MabThera®) 100 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 28.04.2020].
 19. LAUER-FISCHER GMBH. 2020h. *Rituximab (MabThera®) 500 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 28.04.2020].
 20. LAUER-FISCHER GMBH. 2020i. *Rituximab (Rixathon®) 100 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 28.04.2020].
 21. LAUER-FISCHER GMBH. 2020j. *Rituximab (Rixathon®) 500 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 28.04.2020].
 22. LAUER-FISCHER GMBH. 2020k. *Rituximab (Truxima®) 100 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 28.04.2020].
 23. LAUER-FISCHER GMBH. 2020l. *Rituximab (Truxima®) 500 mg - LAUER-TAXE® - WEBAPO® InfoSystem* [Online]. Available: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp
[Accessed 28.04.2020].
 24. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2018a. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale:*

Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [Online]. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Available: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=48652823&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=86386622 [Accessed 23.04.2020].

25. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. 2020. *ATC/DDD Index 2020 - Corticosteroids* [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Accessed 27.04.2020].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der nach der Erweiterung der Erstindikation aktualisierten Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Caplacizumab (Cablivi®) (European Medicine Agency (EMA), 2020a) und dem „EU Risk Management Plan“ (Ablynx NV, 2018) entnommen.

Anwendungsgebiete

Cablivi® wird zur Behandlung von Erwachsenen und **Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg**, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erstdosis

Intravenöse Injektion von 10 mg Caplacizumab vor der Plasmapherese.

Folgedosen

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

Wenn am Ende dieses Zeitraums Anzeichen einer noch vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen, wird empfohlen, das Immunsuppressionsregime zu optimieren und die

tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab fortzusetzen, bis die Anzeichen der immunologischen Grunderkrankung abgeklungen sind (z.B. dauerhafte Normalisierung des ADAMTS13-Aktivitätsniveaus).

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

Vergessene Dosis

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)). Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a) bezüglich besonderer Erwägungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Ältere Patienten

Obgleich die Erfahrungen mit der Anwendung von Caplacizumab bei älteren Patienten begrenzt sind, gibt es keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung oder besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caplacizumab bei Kindern und Jugendlichen wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Die Dosierung von Cablivi bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg entspricht der für Erwachsene. Empfehlungen zur Dosierung von Cablivi bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von unter 40 kg können nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

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

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

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

Hinweise zur Rekonstitution von Cablivi® vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)) genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Aktive, klinisch relevante Blutung

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

Erhöhtes Risiko für Blutungen

Bei gleichzeitiger Anwendung oraler Antikoagulanzen oder von hochdosiertem Heparin

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

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

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

Bei Patienten mit Koagulopathien

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

Bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen

Wenn bei einem Patienten ein elektiver operativer Eingriff oder ein zahnmedizinischer Eingriff ansteht, sollte dem Patienten geraten werden, den Arzt oder Zahnarzt darüber zu informieren, dass er Cablivi® anwendet, und die Behandlung sollte mindestens 7 Tage vor dem geplanten Eingriff abgebrochen werden. Der Patient sollte auch den Arzt, der die Behandlung mit Cablivi® überwacht, über den geplanten Eingriff informieren.

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

Schwere Leberfunktionsstörung

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Caplacizumab und oralen Antikoagulanzen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder direkte orale Antikoagulanzen [DOAC], wie Thrombin-Inhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren) oder hochdosiertem Heparin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a), *Bei gleichzeitiger Anwendung oraler Antikoagulanzen oder von hochdosiertem Heparin*).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Caplacizumab bei Schwangeren vor. Studien an Meerschweinchen zeigten keine Wirkung von Caplacizumab auf die Muttertiere oder Feten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)).

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

Die Auswirkungen von Caplacizumab auf die Fertilität beim Menschen sind nicht bekannt. In toxikologischen tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung von Caplacizumab auf männliche und weibliche Fertilitätsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

*Blutungsereignisse: siehe unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutungen

In klinischen Studien traten Blutungsereignisse in unterschiedlichen Körpersystemen auf, und zwar unabhängig von der Behandlungsdauer. Obgleich diese Ereignisse in einigen Fällen schwerwiegend waren und medizinisch behandelt werden mussten, waren die meisten selbstbegrenzt und klangen alle wieder ab. Im Falle einer aktiven, klinisch relevanten Blutung sind die in den Abschnitten 4.4 und 4.9 (der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)) beschriebenen Maßnahmen zu erwägen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V (der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung besteht aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Caplacizumab die Möglichkeit eines erhöhten Blutungsrisikos. Es wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Blutung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a)).

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Es wird auf eine eingeschränkte ärztliche Verschreibung in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (European Medicine Agency (EMA), 2020a) hingewiesen. Abschnitt 4.2 der Fachinformation

(European Medicine Agency (EMA), 2020a) besagt, dass „Die Behandlung mit Cablivi® sollte durch Ärzte, die im Management von Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien erfahren sind, begonnen und überwacht werden.“

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

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

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

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

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

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

Kategorie	Bedenken
Wichtige identifizierte Risiken	• Blutungen
Wichtige potentielle Risiken	• Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen
Fehlende Informationen	• Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit • Anwendung bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung • Langzeitexposition, einschließlich der Induktion einer Immunreaktion

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

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

Kategorie	Blutungen
Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	In klinischen Studien traten Blutungsereignisse in der mit Caplacizumab behandelten Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit aTTP haben ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Dieses Risiko wird durch die Behandlung mit Caplacizumab aufgrund seines Wirkungsmechanismus erhöht. Es wird angenommen, dass Patienten, die andere häufig verwendete Behandlungen zur Verringerung der Blutgerinnung wie hochdosiertes Heparin erhalten, ein höheres Blutungsrisiko haben, obwohl eine solche Assoziation in den aggregierten Daten nicht gefunden werden konnte. Patienten mit schwerer Lebererkrankung oder anderen

	Störungen, die ihre Blutgerinnung beeinflussen, haben ein höheres Blutungsrisiko, wenn sie mit Produkten behandelt werden, die die Blutgerinnung beeinflussen, wie z. B. Caplacizumab.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8. und 4.9 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Patienten-Informationskarte

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

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

Kategorie	Schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen
Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Medikament	Wie andere biologische Arzneimittel hat Cablivi® das Potenzial, Immunreaktionen einschließlich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auszulösen. Cablivi® wurde in den klinischen Studien, die seine Zulassung befürworteten, keine schweren Immunreaktionen zugeschrieben.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Caplacizumab und / oder einen der sonstigen Bestandteile haben ein erhöhtes Risiko, eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Caplacizumab zu entwickeln.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation Abschnitt 4.3 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	ALX0681-C302: Langzeit-HERCULES-Follow-up-Studie Sammelt alle Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen, die während der Studie auftreten, einschließlich solcher, die bei einer Nachbehandlung auftreten.

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

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

Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation Abschnitt 4.6 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • keine
Langzeitexposition, einschließlich der Induktion einer Immunreaktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Fachinformation Abschnitt 5.1 • Rechtsstatus: unterliegt der ärztlichen Verordnung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • keine
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	ALX0681-C302: Langzeit-HERCULES-Follow-up-Studie: Entwickelt, um Daten über langfristige (3 Jahre) Sicherheit zu sammeln

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sorgt dafür, dass in allen Mitgliedsstaaten, in denen Caplacizumab (Cablivi®) vermarktet wird, allen Patienten/Pflegekräften, von denen zu erwarten ist, dass sie Caplacizumab (Cablivi®) anwenden, die Cablivi® Patienten-Informationskarte (Ablynx NV / Paul-Ehrlich-Institut (PEI), 2018) ausgehändigt wird, die folgendes Hauptanliegen vermittelt:

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. ABLYNX NV 2018. EU Risk Management Plan for Cablivi (Caplacizumab) - Version 1.0.
2. ABLYNX NV / PAUL-EHRLICH-INSTITUT (PEI). 2018. *Cablivi (Caplacizumab): Patienteninformationskarte (Version 1.0 September 2018)* [Online]. Available: https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Cablivi-Schulungsmaterial-Aerzte_Version-1_Patientenkarte.pdf?__blob=publicationFile&v=3 [Accessed].
3. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020a. Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der gültigen Fachinformation sind zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Caplacizumab (Cablivi®) (European Medicine Agency (EMA), 2020a) keine ärztlichen Leistungen angeführt.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020a. Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].