

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

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

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Caplacizumab**

Datum der Veröffentlichung: 15. Oktober 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Hintergrund .....	4
1 Fragestellung .....	5
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	6
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	6
3 Diskussion .....	11
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Caplacizumab .....	11
3.2 Evidenztransfer.....	12
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	17
Referenzen .....	18

## Abkürzungsverzeichnis

aTTP	erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
CL	Clearance
CRCL	Kreatinin-Clearance
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
n	Anzahl
PCI	perkutane Koronarintervention
PD	pharmakodynamisch
PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	pharmakokinetisch
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q	interkompartimentelle Clearance
RCT	randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
V <sub>c</sub>	zentrales Verteilungsvolumen
V <sub>p</sub>	peripheres Verteilungsvolumen
VerfO	Verfahrensordnung
vWF/vWF:Ag	Von-Willebrand-Faktor / Von-Willebrand-Faktor-Antigen

## Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab 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 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Caplacizumab in seiner Sitzung am 06. Oktober 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 06. Juli 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Oktober 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Caplacizumab (Cablivi®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Der Zulassungsstatus umfasst Personen in folgender Indikation [23]:

- Erwachsene und Jugendliche 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.

Caplacizumab (Cablivi®) wird in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

Die Dosis gemäß Fachinformation beträgt 10 mg Caplacizumab [23]. Als Erstdosis sollte eine intravenöse Injektion vor der Plasmapherese verabreicht werden. Folgedosen sollten aus einer täglichen subkutanen Gabe von 10 mg Caplacizumab nach Abschluss einer jeden Plasmapherese bestehen und für die Dauer der täglichen Plasmapheresebehandlung verabreicht werden. Nach Beendigung der täglichen Plasmapheresebehandlung sollte eine tägliche Injektion von 10 mg Caplacizumab über 30 Tage erfolgen. Sollten am Ende dieses Zeitraums noch Anzeichen einer vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen, wird gemäß Fachinformation empfohlen, das Immunsuppressionsregime zu optimieren und die tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab fortzusetzen, bis die Anzeichen der immunologischen Grunderkrankung abgeklungen sind.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind von der Zulassungserweiterung betroffene jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbew- ertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<i>Studien vorgelegt für den vom pU in Modul 4 beschriebenen Evidenztransfer</i>				
ALX0681-C301 (HERCULES) <sup>1)2)21)</sup>	Ja	Ja	Nein	Die Studie, in die ausschließlich Erwachsene eingeschlossen wurden, wird nicht für einen Evidenztransfer herangezogen, da keine klinische Studie vorliegt, in der die von der Zulassungserweiterung umfasste Population (Jugendliche mit aTTP) untersucht wurde (siehe Ausführungen im Fließtext).
ALX0681-MS-01 <sup>3)4)</sup>  ALX0681-MS-01-PK/PD <sup>5)</sup>  ALX0681-MS-01-SIM <sup>6)</sup>	Ja	Ja	Nein	Es handelt sich dabei um PK/PD-Modellierungs- bzw. Simulationsstudien.  <i>Es handelt sich dabei um eine PK/PD-Populationsmodellierungsstudie.</i>  <i>Es handelt sich dabei um Simulationen auf Basis der PK/PD-Populationsmodellierungsstudie.</i>
<i>Davon externe Evidenz zum Wirkstoff Caplacizumab</i>				
Bhoopalan et al., 2019 <sup>7)</sup>	Ja	Ja	Nein	Es handelt sich dabei um einen Einzelfallbericht.
Kaczmarek et al., 2019 <sup>8)</sup>	Ja	Ja	Nein	Es handelt sich dabei um einen Einzelfallbericht.
<i>Studien zum Wirkstoff Caplacizumab vom pU</i>				
ALX-0081/0681-01/06 <sup>9)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0081/0681-1.1/08 First part <sup>10)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0081/0681-1.1/08 Second part <sup>11)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0081/0681-1.2/08a <sup>12)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbew ertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
ALX-0081/0681- 1.2/08b <sup>12)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0081/0681- 1.2/08c OLE <sup>13)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0081-2.1/09 <sup>14)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) <sup>1)15)21)</sup>	Ja <sup>16)</sup>	Nein	Nein	Andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0681-C102 <sup>17)21)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX-0681-C103 <sup>18)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Indikation und andere Population (ab 18 Jahren)
ALX0681-C302 (Post- HERCULES) <sup>19)</sup>	Nein	Nein	Nein	Laufende Studie bisher ohne Ergebnisse mit anderer Population (ab 18 Jahren)
EFC16297/U1111- 1223-4914 <sup>20)</sup>	Nein	Nein	Nein	Andere Population (ab 18 Jahren)

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie für das Verfahren zu Caplacizumab mit Beschlussfassung vom 22.03.2019 gemäß EPAR [9,10,11,12].

<sup>2)</sup> ALX0681-C301 (HERCULES): Eine abgeschlossene multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, wenn dieses additiv zu täglichem Plasmaaustausch und immunsuppressiver Therapie bei aTTP-Pat. verabreicht wird. Alle relevanten Informationen zu dieser Studie können dem Verfahren zu Caplacizumab mit Beschlussfassung vom 22.03.2019 entnommen werden.

<sup>3)</sup> Zulassungsrelevante Studie für das vorliegende Verfahren gemäß EPAR.

<sup>4)</sup> ALX0681-MS-01: Die pharmakokinetische (PK) / pharmakodynamische (PD) Modellierungs- bzw. Simulationsstudie besteht aus zwei Teilen: PK/PD-Modellen und den darauf basierenden Simulationen. Zur besseren Verständlichkeit werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung differenziert.<sup>5)6)</sup>

<sup>5)</sup> ALX0681-MS-01-PK/PD: Eine semi-mechanistische PK/PD-Populationsmodellierungsstudie mit paralleler linearer Bereinigung des freien Caplacizumab und non-linearer Bereinigung des Caplacizumab-Von-Willebrand-Faktor-(vWF)-Komplexes bei gesunden Freiwilligen, stabile Angina Pectoris/PCI-Pat. sowie gesondert Pat. mit aTTP. Es sind dabei keinerlei Daten von Patientinnen oder Patienten unter 18 Jahren in die Modelle eingeflossen. Die PK/PD-Populationsmodellierungsstudie ist der erste Teil der PK/PD-Modellierungs- bzw. Simulationsstudien ALX0681-MS-01<sup>4)</sup>, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung zur besseren Verständlichkeit namentlich differenziert werden.

<sup>6)</sup> ALX0681-MS-01-SIM: Dabei handelt es sich um Simulationen, welche Wirkstoffkonzentration und pharmakokinetisches Ansprechen bei jugendlichen und pädiatrischen Pat. mit aTTP nach Behandlung mit Caplacizumab auf Grundlage der PK/PD-Populationsmodellierungsstudie ALX0681-MS-01-PK/PD<sup>5)</sup> vorhersagen sollen. Die Simulationen sind der zweite Teil der PK/PD-Modellierungs-/Simulationsstudien ALX0681-MS-01<sup>4)</sup>, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung zur besseren Verständlichkeit namentlich differenziert werden.

<sup>7)</sup> Bhoopalan et al., 2019: Ein Einzelfallbericht zu einer 15-jährigen Patientin mit einer ersten aTTP-Episode, die nach Beginn der Behandlung mit oralem Prednison, Plasmaaustausch, Rituximab und Pulssteroid-Behandlungen aufgrund von Laborparametern als refraktär diagnostiziert wird und folgend eine additive Behandlung mit Caplacizumab erhält [6].

<sup>8)</sup> Kaczmarek et al., 2019: Ein Einzelfallbericht zu einer 10-jährigen Patientin, die während ihrer ersten aTTP-Episode mit Plasmaaustausch, immunsuppressiver Therapie und Mycophenolate Mofetil behandelt wird. Nach drei Jahren wird die Patientin bei einem Rezidiv mit Plasmaaustausch, immunsuppressiver Therapie & Caplacizumab behandelt [14].

<sup>9)</sup> ALX-0081/0681-01/06: Eine abgeschlossene doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-I-Studie mit Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik ansteigender Dosisverabreichungen von Caplacizumab bei gesunden Freiwilligen.

<sup>10)</sup> ALX-0081/0681-1.1/08 First part: Eine abgeschlossene monozentrische Phase-Ia-Studie mit gesunden Freiwilligen.

- <sup>11)</sup> ALX-0081/0681-1.1/08 Second part: Eine abgeschlossene monozentrische Phase-Ib-Studie mit gesunden Freiwilligen, die bereits den Phase-Ia-Studienteil<sup>10)</sup> durchlaufen sind.
- <sup>12)</sup> ALX-0081/0681-1.2/08a & ALX-0081/0681-1.2/08b: Eine abgeschlossene doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte, dosisesskalierende Phase-I-Studie mit zwei Phasen (A und B) zur Untersuchung der Sicherheit ansteigender Dosen bei Pat. mit stabiler Angina Pectoris, die sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention (PCI) unterziehen.
- <sup>13)</sup> ALX-0081/0681-1.2/08c OLE: Eine abgeschlossene offene Anschlussstudie zu ALX-0081/0681-1.2/08b<sup>12)</sup> mit diesbezüglich differierender Verabreichungsform.
- <sup>14)</sup> ALX-0081-2.1/09: Eine abgeschlossene offene Phase-II-Studie mit Hochrisiko-PCI-Pat.
- <sup>15)</sup> ALX-0681-2.1/10 (TITAN): Eine abgeschlossene multizentrische, einfach verblindete, placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-II-Studie mit Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Patientinnen und Patienten mit aTTP. Alle relevanten Informationen zu dieser Studie können dem Verfahren zu Caplacizumab mit Beschlussfassung vom 22.03.2019 entnommen werden.
- <sup>16)</sup> Die Studienunterlagen wurden vom pU auf Anfrage des G-BA nachgereicht.
- <sup>17)</sup> ALX-0681-C102: Eine abgeschlossene offene, randomisierte Phase-I-Studie mit Crossover-Design und Einzeldosisgabe zur Untersuchung von PK-Charakteristiken und der Bioäquivalenz zweier Verabreichungsformen bei gesunden Männern.
- <sup>18)</sup> ALX-0681-C103: Eine abgeschlossene monozentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-I-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Caplacizumab bei gesunden Freiwilligen.
- <sup>19)</sup> ALX0681-C302 (Post-HERCULES): Eine laufende, offene, einarmige, prospektive Studie zur Nachbeobachtung von Pat., die die Studie ALX0681-C301 (HERCULES)<sup>2)</sup> beendet haben, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Caplacizumab zu untersuchen.
- <sup>20)</sup> EFC16297/U1111-1223-4914: Eine laufende multizentrische, offene Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei japanischen Pat. mit aTTP.
- <sup>21)</sup> Studien, auf welchen die PK/PD-Modellierungsstudie ALX0681-MS-01-PK/PD<sup>5)</sup> basiert.

Abkürzungen: aTTP: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; EPAR: European Public Assessment Report; Pat.: Patientinnen und Patienten; PCI: perkutane Koronarintervention; PD: pharmakodynamisch; PK: pharmakokinetisch; pU: pharmazeutischer Unternehmer; vWF: Von-Willebrand-Faktor

Der pU argumentiert für einen Evidenztransfer der Ergebnisse der klinischen Studie ALX0681-C301 (HERCULES) von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP auf jugendliche Patientinnen und Patienten mit aTTP und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Diesbezüglich werden vom pU eine pharmakokinetische (PK) / pharmakodynamische (PD) Populationsmodellierungsstudie mit darauf aufbauenden Simulationen zu jugendlichen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (ALX0681-MS-01) sowie zwei Einzelfallberichte herangezogen [26].

Die PK/PD-Modellierungs- bzw. Simulationsstudie ALX0681-MS-01 besteht aus zwei Teilen: einer PK/PD-Modellierungsstudie mit zwei PK/PD-Modellen bei Erwachsenen und den darauf basierenden Simulationen für Kinder und Jugendliche [18,19,20,21]. Zur besseren Verständlichkeit werden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung differenziert und als ALX0681-MS-01-PK/PD für die erwachsene Populationsmodellierungsstudie [21] bzw. ALX0681-MS-01-SIM für die pädiatrischen und jugendlichen Simulationen [19] kodiert.

Bei ALX0681-MS-01-PK/PD handelt es sich um eine semi-mechanistische Populationsmodellierungsstudie zur Beschreibung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Charakteristiken von Caplacizumab bei verschiedenen erwachsenen Populationen (gesunde Freiwillige und stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten sowie gesondert aTTP-Patientinnen und -Patienten) nach intravenöser und/oder subkutaner Anwendung [21]. Semi-mechanistische PK/PD-Modelle erlauben eine weniger detailreiche Beschreibung physiologischer Prozesse als rein mechanistische PK/PD-Modelle, ermöglichen jedoch gleichzeitig ein Nonlinear Mixed-Effects Modelling anhand der empirischen Daten. Die vorliegenden PK/PD-Populationsmodelle lassen sich in ein Basismodell mit gesunden Freiwilligen und stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten sowie ein finales Modell mit aTTP-Patientinnen und -Patienten differenzieren. Dabei flossen insgesamt Ergebnisse aus zehn Phase-I- (n = 7), Phase-II- (n = 2) bzw. Phase-III-Studien (n = 1) mit Personen im Alter von 18 bis 85 Jahren ein (für alle eingeflossenen Studien siehe Tabelle 1). Die in den PK/PD-Modellen berücksichtigte Population umfasst 541 Personen (n = 317 Männer, n = 224 Frauen; mit einem

Gewicht zwischen 46,5 und 150 kg), wovon 100 gesunde Freiwillige, 225 stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten und 216 Patientinnen und Patienten mit aTTP waren.

Basierend auf der PK/PD-Modellierung wird in ALX0681-MS-01-SIM die Wirkstoffkonzentration und das pharmakokinetische Ansprechen bei pädiatrischen (ab 2 Jahren) und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP nach Behandlung mit Caplacizumab simuliert [19]. Dabei wurden unter anderem Simulationen mit einer zusätzlichen Differenzierung zwischen zwei Gewichtseinteilungen ( $< 40$  kg und  $\geq 40$  kg) vorgenommen.

Die PK/PD-Populationsmodellierungsstudie bei Erwachsenen sowie die darauf basierenden Simulationen für pädiatrische Patientinnen und Patienten sind Teil eines mit der European Medicines Agency (EMA) vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplans zu Caplacizumab (Paediatric Investigation Plan, PIP; EMEA-C-001157-PIP-01-11-M02) [8]. ALX0681-MS-01, d. h. inklusive der PK/PD-Modellierungs- sowie der Simulationsstudien, wird als singuläre Referenz zur Zulassungserweiterung seitens der EMA akzeptiert, da klinische Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach Auffassung der EMA nicht realisierbar erscheinen. Die EMA schätzt die resultierenden Daten als robust genug ein, um die Posologie von Caplacizumab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die über 40 kg wiegen, zu unterstützen, und aktualisiert darauf basierend die Produktinformation hinsichtlich der neuen Indikation.

Der pU nimmt in Modul 4 im Rahmen eines Evidenztransfers von Erwachsenen auf Jugendliche mit aTTP unter anderem Bezug auf die Studie HERCULES [26]. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, wenn dieses als Teil einer Kombinationstherapie (täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) bei erwachsenen aTTP-Patientinnen und -Patienten verabreicht wird, evaluiert wurde. Im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung wurde für Caplacizumab basierend auf Ergebnissen der HERCULES-Studie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP beschlossen. Für detaillierte Informationen zum Studiendesign der Studie HERCULES wird auf das Verfahren zu Caplacizumab mit Beschlussfassung vom 22.03.2019 verwiesen, da die zur Indikationserweiterung eingereichten Daten der Datenlage zum vorangegangenen Verfahren entsprechen [9,10,11,12].

Der pU führt weiterhin als Teil des beschriebenen Evidenztransfers zwei Einzelfallberichte von jeweils einer Patientin an [26]. Im Einzelfallbericht von Bhoopalan et al. (2019) beschreiben diese eine 15-jährige Patientin mit einer ersten aTTP-Episode, welche nach anfänglicher Standardtherapie aufgrund von Refraktärität (basierend auf Laborparametern) anschließend eine additive Behandlung mit Caplacizumab erhielt [6]. Kaczmarek et al. (2019) führen zu einer 10 Jahre alten Patientin, die während ihrer ersten aTTP-Episode eine Behandlung mit Plasmaaustausch und immunsuppressiver Therapie erfuhr sowie 3 Jahre später im Rezidiv zusätzlich in Kombination mit Caplacizumab behandelt wurde, aus [14]. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich erscheint. Es liegt keine klinische Studie vor, in der Caplacizumab bei Jugendlichen mit aTTP eingesetzt und untersucht wurde.

Dem Evidenztransfer wird nicht gefolgt, da insbesondere keine bzw. keine aussagekräftigen Daten vorliegen, die auf die Vergleichbarkeit von studienspezifischen Merkmalen sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zwischen Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und einem Gewicht ab 40 kg) schließen lassen. Für diesbezüglich eingehendere Ausführungen wird auf Kapitel 3 verwiesen.

**Zur Erstellung der Nutzenbewertung für Cablivi® wurden folgende Studien und Daten herangezogen:**

- Herstellerdossier Modul 2, 3 & 4 zu Caplacizumab [24,25,26]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere der Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8,23]
- Unterlagen zu ALX0681-MS-01 [18,19,20,21]
- Unterlagen, die im Rahmen des vorangegangenen Verfahrens zu Caplacizumab mit Beschlussfassung vom 22.03.2019 durch den G-BA veröffentlicht wurden [9,10,11,12]
- Studienprotokoll und Studienbericht der TITAN- und HERCULES-Studien [1,2,3,4,5]
- Publikationen zu Caplacizumab von Bhoopalan et al. (2019) und Kaczmarek et al. (2019) [6,14]
- Retrospektive Auswertungen zu aTTP, insbesondere von McDonald et al. (2010), Yagi et al. (2012), Joly et al. (2016) und Reese et al. (2013), [13,15,17,22,28] sowie Leitlinien zu aTTP von Matsumoto et al. (2017) und Scully et al. (2012) [16,27]

## 3 Diskussion

### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Caplacizumab

Caplacizumab ist in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression durch eine Zulassungserweiterung als Behandlung von jugendlichen Patientinnen und Patienten (im Alter ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) leiden, zugelassen [23]. Es besteht bereits – ebenfalls in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression – eine Zulassung zur Behandlung einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten; die Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation wurde im Rahmen des Verfahrens zu Caplacizumab mit Beschlussfassung vom 22. März 2019 veröffentlicht [9,10,11,12].

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind von der Zulassungserweiterung betroffene jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Für die aktuelle Zulassungserweiterung wurden Ergebnisse der erwachsenen PK/PD-Modellierungsstudie (ALX0681-MS-01-PK/PD) und eines pädiatrischen Simulationsmodells (ALX0681-MS-01-SIM), die zusammengefasst die PK/PD-Modellierungs- bzw. Simulationsstudie ALX0681-MS-014 darstellen, berücksichtigt [19,21]. Die Zulassung erfolgte durch eine Erweiterung für die Patientenpopulation im Alter ab 12 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 40 kg.

Durch jeweilige Protokolländerungen wurde ein lokal limitierter Einschluss von pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ( $\geq 2$  bis  $< 18$  Jahre) im fortgeschrittenen Verlauf der Phase-III-Studie HERCULES bzw. von jugendlichen Patientinnen und Patienten ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre) im fortgeschrittenen Verlauf der Phase-II-Studie TITAN gestattet [8]. Diese Anpassungen erfolgten bei HERCULES in 7 von insgesamt 55 Studienzentren für die letzten drei Rekrutierungsmonate innerhalb der knapp 2-jährigen Studienlaufzeit (November 2015 bis August 2017) [4,5,8]. Bei TITAN waren die diesbezüglichen Protokolländerungen an 22 von insgesamt 32 aktiven Standorten für die letzten  $1\frac{1}{4}$  Rekrutierungsjahre innerhalb der ca. 3-jährigen Studienlaufzeit (Januar 2011 bis März 2014) wirksam [1,2,3,8]. Die TITAN-Studie wurde aufgrund einer insgesamt niedrigen Rekrutierungsrate am 14. März 2014 und mit einem Rekrutierungsstopp zum 13. Januar 2014 vorzeitig abgebrochen, weshalb zwischen Rekrutierungszeit und Gesamtstudiendauer nur zwei Monate Differenz vorliegen. Die Anpassungen der jeweiligen Einschlusskriterien von HERCULES und TITAN hatten nicht die Rekrutierung pädiatrischer oder jugendlicher Patientinnen und Patienten zur Folge [1,2,3,4,5,8].

Zur Zulassung lagen demnach keine klinischen Daten zu pädiatrischen oder jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP vor.

## 3.2 Evidenztransfer

Zur Bewertung des vom pU vorgelegten Evidenztransfers werden unter anderem die Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und des Wirkmechanismus von Caplacizumab, der Erkrankung und der Prognose sowie der Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen und jugendlichen (ab 12 Jahren) aTTP-Patientinnen und -Patienten berücksichtigt.

Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik und des Wirkmechanismus von Caplacizumab bei erwachsenen und jugendlichen (ab 12) aTTP-Patientinnen und -Patienten zieht der pU die pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Modellierungs- bzw. Simulationsstudie ALX0681-MS-01 heran [24,26]. Diese besteht aus zwei Teilen: einer PK/PD-Modellierungsstudie mit zwei PK/PD-Modellen bei Erwachsenen und den darauf basierenden Simulationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren [19,21].

Bei ALX0681-MS-01-PK/PD handelt es sich um eine semi-mechanistische Populationsmodellierungsstudie zur Beschreibung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Charakteristiken von Caplacizumab bei verschiedenen erwachsenen Populationen (gesunde Freiwillige, stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten sowie gesondert aTTP-Patientinnen und -Patienten) nach intravenöser und/oder subkutaner Anwendung [21]. Semi-mechanistische PK/PD-Modelle erlauben eine weniger detailreiche Beschreibung physiologischer Prozesse als rein mechanistische PK/PD-Modelle, ermöglichen jedoch gleichzeitig ein Nonlinear Mixed-Effects Modelling anhand der empirischen Daten. Die vorliegenden PK/PD-Populationsmodelle lassen sich in ein Basismodell mit gesunden Freiwilligen und stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten und ein finales Modell mit aTTP-Patientinnen und -Patienten differenzieren. Dabei flossen insgesamt Ergebnisse aus zehn Phase-I- (n = 7), Phase-II- (n = 2) bzw. Phase-III-Studien (n = 1) mit Personen im Alter von 18 bis 85 Jahren ein (für alle eingeflossenen Studien siehe Tabelle 1 in Kapitel 2). Die in den PK/PD-Modellen berücksichtigte Population umfasst somit 541 Personen (n = 317 Männer, n = 224 Frauen; mit einem Gewicht zwischen 46,5 und 150 kg), wovon 100 gesunde Freiwillige, 225 stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten und 216 aTTP-Patientinnen und -Patienten waren. Ursprünglich wurde ALX0681-MS-01-PK/PD als ein PK/PD-Modell für gesunde Freiwillige und stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten geplant (PK/PD-Basismodell), wurde aber im späteren Verlauf um aTTP-spezifische Modellkomponenten erweitert (finales PK/PD-Modell). Das PK/PD-Basismodell (modelliert an Daten von gesunden Freiwilligen und stabile Angina Pectoris/PCI-Patientinnen und -Patienten) beschreibt die grundlegende Beziehung zwischen Caplacizumab und Von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag) und berücksichtigt keinerlei krankheitsspezifische Modellparameter. Da mehrere Einflussgrößen des PK/PD-Basismodells nicht den aTTP-Patientendaten entnommen werden konnten (z. B. die Absorptionsrate oder die periphere Verteilung von Caplacizumab), wurde das Basismodell als Ausgangspunkt für das finale PK/PD-Modell zu aTTP gewählt. Das finale PK/PD-Modell besteht somit unter anderem aus dem PK/PD-Basismodell, übernimmt teilweise daraus stammende (und in der aTTP-Population nicht überprüfte) feste Schätzer und erweitert dieses Modell um aTTP-spezifische Effekte sowie den Einfluss einer Plasmaaustauschbehandlung anhand der Studiendaten von TITAN und HERCULES [21].

Basierend auf diesem finalen PK/PD-Modell werden in ALX0681-MS-01-SIM die Wirkstoffkonzentration und das pharmakokinetische Ansprechen bei jugendlichen und pädiatrischen (ab 2 Jahren) Patientinnen und Patienten mit aTTP nach Behandlung mit

Caplacizumab simuliert [19]. Dabei wurden unter anderem Simulationen mit einer zusätzlichen Differenzierung zwischen zwei Gewichtseinteilungen ( $< 40$  kg und  $\geq 40$  kg) vorgenommen. Die Simulationen bei pädiatrischen bzw. jugendlichen aTTP-Patientinnen und -Patienten beruhen dabei auf folgenden zentralen Annahmen und Vorgehen:

- Die Expression vom Von-Willebrand-Faktor (vWF) bei erkrankten Kindern ist mit der Ausprägung bei erkrankten Erwachsenen vergleichbar bzw. die vWF:Ag-Baselinewerte von erkrankten Kindern wurden als vergleichbar mit den Baselinewerten der untersuchten erwachsenen aTTP-Population der TITAN- und HERCULES-Studien angenommen;
- eine vergleichbare Affinität von Caplacizumab zu vWF wie bei Erwachsenen;
- eine vergleichbare Körperbeschaffenheit, d. h. der Abhängigkeit des Körpergewichts von Geschlecht und Alter, zu repräsentativen US-Kindern;
- die Geschlechterverteilung bei pädiatrischen TTP-Patientinnen und -Patienten stimmt mit jener von Erwachsenen (ungefähr 1/3 Männer und 2/3 Frauen) überein;
- die Körpergewichtsverteilung der untersuchten erwachsenen aTTP-Patientinnen und -Patienten aus der TITAN- und der HERCULES-Studie mit einem Median von 80 kg (Range: 46,5 kg bis 150 kg) ist mit der Körpergewichtsverteilung der erwachsenen Population vergleichbar – es konnte nicht identifiziert werden, um welche erwachsene Vergleichspopulation es sich dabei handelt;
- eine allometrische, d. h. körpergewichtsabhängige Skalierung der Kreatinin-Clearance (CRCL-)Werte der pädiatrischen Patientinnen und Patienten zu einem CRCL-Wert von 120 ml/min eines repräsentativen und gesunden Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg;
- eine allometrische Skalierung der Clearance (CL), der interkompartimentellen Clearance (Q) sowie des zentralen ( $V_c$ ) und des peripheren Verteilungsvolumens ( $V_p$ ) zu Erwachsenen.

Die erwachsene PK/PD-Populationsmodellierungsstudie sowie die darauf basierenden Simulationen für pädiatrische Patientinnen und Patienten sind Teil eines mit der European Medicines Agency (EMA) vereinbarten pädiatrischen Untersuchungsplans zu Caplacizumab (PIP; EMEA-C-001157-PIP-01-11-M02) [8]. ALX0681-MS-01, d. h. inklusive der PK/PD-Modellierungs- sowie der Simulationsstudien, wird als singuläre Referenz zur Zulassungserweiterung seitens der EMA akzeptiert, da klinische Studien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nach Auffassung der EMA nicht realisierbar erscheinen. Daher schätzt diese die Modellierungs- und Simulationsdaten aus ALX0681-MS-01 als robust genug ein, um die Posologie von Caplacizumab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die über 40 kg wiegen, zu unterstützen.

Zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wird in Modul 4 eine Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes der aTTP zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen unter Verweis auf retrospektive Auswertungen (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016, Reese et al., 2013) argumentiert [26]. Die Informationsbeschaffung basiert auf einer orientierenden Literaturrecherche des pU. Eingehendere Informationen dazu, bspw. zum Vorgehen und etwaigen Datenbanksuchen, konnten nicht identifiziert werden. Zur Argumentation der Vergleichbarkeit bezüglich der Pathophysiologie und des klinischen Bildes wird seitens des pU auf Modul 3 verwiesen [25]. Dort findet sich unter anderem auf Grundlage der referenzierten Literatur die Argumentation eines deskriptiv vergleichbaren Behandlungsschemas bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP. Eine eingehendere Argumentation zur Vergleichbarkeit der Pathophysiologie und des klinischen Bildes

zwischen Erwachsenen und Jugendlichen mit aTTP konnte – abgesehen von einem Verweis auf die genannten retrospektiven Auswertungen [13,17,22,28] – nicht identifiziert werden. Diese Publikationen werden im Folgenden einzeln skizziert und nachfolgend deren hauptsächliche Limitationen zusammengefasst.

McDonald et al. (2010) berichten von 7 weiblichen Kindern und Jugendlichen mit idiopathischer aTTP mit einem medianen Diagnosealter von 13 Jahren (Range = 4,5 bis 13 Jahre), die in vier englischen Krankenhäusern behandelt wurden, sowie von 12 Kindern und Jugendlichen mit idiopathischer aTTP im Alter von neun Monaten bis 16 Jahren, die aufgrund einer Literaturrecherche in PubMed identifiziert wurden [17]. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aTTP wurden weder aus den Krankenhäusern noch aus der Literaturrecherche eingeschlossen. Vergleiche zwischen pädiatrischen bzw. jugendlichen Patientinnen und Patienten und erwachsenen Patientinnen und Patienten aus anderen Quellen erfolgen deskriptiv im Rahmen der Diskussion und deuten darauf hin, dass klinische Aspekte und die Behandlung einer idiopathischen aTTP-Erkrankung bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten Ähnlichkeiten mit jenen im Erwachsenenalter aufweisen, während die Behandlungsdauer bis zur Remission bei Kindern im Median länger erscheint.

Yagi et al. (2012) berichten deskriptiv in einer japanischen aTTP-Kohorte von 17 Kindern und Jugendlichen im Diagnosealter von 8 Monaten bis 15 Jahren aus einem Register mit 283 Patientinnen und Patienten mit aTTP [28]. Eine Subpopulation von pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer aTTP (n = 14; Medianes Diagnosealter = 11 Jahre; Interquartilsabstand = 1,6 bis 14 Jahre) wurde deskriptiv mit erwachsenen Patientinnen und Patienten mit idiopathischer aTTP aus dem Register (n = 181; Medianes Diagnosealter = 57 Jahre; Interquartilsabstand = 41 bis 65 Jahre) hinsichtlich demographischer Variablen, klinischer Parameter (Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Nierenbeteiligung, neurologische Symptome und Fieber ab 37 °C) und episodenspezifischer Mortalität verglichen. Im Vergleich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten (55,2 % Patientinnen) mit idiopathischer aTTP wiesen pädiatrische und jugendliche Patientinnen und Patienten ein unterschiedliches Geschlechterverhältnis (35,7 % Patientinnen) auf. Deskriptiv auffallend erschien zudem der prozentuale Anteil von Personen mit Fieber, 92,9 % bei pädiatrischen bzw. jugendlichen Patientinnen und Patienten und 69,6 % bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, sowie eine geringere Mortalität bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten (7,1 %) gegenüber erwachsenen Patientinnen und Patienten (15,5 %). Komparative statistische Analysen, insbesondere altersspezifische Analysen, konnten in der Referenz nicht identifiziert werden.

Joly et al. (2016) beschreiben eine französische aTTP-Kohorte, bestehend aus 45 Kindern und Jugendlichen im Diagnosealter von 4 Monaten bis 17 Jahren und einem medianen Alter von 13 Jahren, die einem nationalen Register entstammen [13]. Komparative statistische Analysen zwischen jugendlichen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP konnten in der Referenz nicht identifiziert werden. Deskriptive Vergleiche zwischen pädiatrischen bzw. jugendlichen Patientinnen und Patienten und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP aus anderen Quellen erfolgen im Rahmen der Diskussion und deuten auf altersübergreifende klinische Ähnlichkeiten hin. Die Daten zu erwachsenen Patientinnen und Patienten stammen dabei hauptsächlich aus einer französischen Kohorte mit 751 aTTP-Patientinnen und -Patienten, die von der gleichen Studiengruppe ausgewertet wurden [13,15]. Unterschiede werden durch Joly et al. (2016) bezüglich der Mortalität nach der ersten TTP-Episode zwischen pädiatrischen bzw. jugendlichen Patientinnen und Patienten (9 %) im Vergleich zu erwachsenen Patientinnen und

Patienten (15 %) berichtet [13], wobei die Mortalitätsdaten zu Erwachsenen in der Originalreferenz nicht identifiziert werden konnten [15].

Reese et al. (2013) vergleichen deskriptiv unter anderem klinische Aspekte von pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten (im Alter von 0–8 bzw. 9–17 Jahren) mit TTP und schwerem, erworbenem ADAMTS13-Mangel (ADAMTS13-Aktivität < 10 %) zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TTP und schwerem, erworbenem ADAMTS13-Mangel (ADAMTS13-Aktivität < 10 %) [22]. Die pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten (n = 79) wurden durch eine systematische Recherche und aus Registern eingeschlossen, während die erwachsenen Patientinnen und Patienten (n = 72) ausschließlich aus einem amerikanischen Register stammen. Komparative statistische Analysen zwischen jugendlichen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP konnten in der Referenz nicht identifiziert werden. Ein deskriptiver Vergleich der Daten zu 52 pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit TTP und schwerem, erworbenem ADAMTS13-Mangel, für die die entsprechenden klinischen Daten vorlagen, zu jenen Daten von 72 erwachsenen Patientinnen und Patienten deutet nach Interpretation der Autoren auf Ähnlichkeiten der klinischen Aspekte hin. Lediglich die Anzahl der Tode durch die initiale Episode sei bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten (2 %) geringer als bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (18 %).

In den durch den pU herangezogenen Leitlinien wurden keine relevanten altersspezifischen Aussagen bezüglich der Erkrankung und Prognose von aTTP identifiziert [16,27]. In der japanischen Leitlinie (Matsumoto et al., 2017), welche auf Expertenkonsens basiert und einem anderen Versorgungskontext entspricht, wird jedoch darauf hingewiesen, dass sich Behandlungsempfehlungen ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit aTTP beziehen, da zu pädiatrischen TTP-Patientinnen und -Patienten nicht ausreichend klinische Erfahrungen vorlägen [16].

Zusammengefasst liegen zur Vergleichbarkeit der Erkrankung und der Prognose zwischen erwachsenen und jugendlichen (ab 12 Jahre) Patientinnen und Patienten mit aTTP keine komparativen statistischen Analysen vor. Die diskutierten Auswertungen wurden durch den pU aufgrund einer orientierenden Recherche, d. h. nicht systematisch, ausgewählt. Außerdem unterliegen diese aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener pädiatrischer bzw. jugendlicher Patientinnen und Patienten, der nicht-systematischen Auswahl der Patientinnen und Patienten und daher fraglicher Repräsentativität bzw. unklaren Selektionskriterien sowie bezüglich der jeweiligen studienspezifischen Aussagekraft einem hohen Verzerrungspotential. Unter Berücksichtigung dieser Limitationen deuten die Referenzen jedoch auf Ähnlichkeiten bezüglich klinischer Aspekte von Jugendlichen mit aTTP und Erwachsenen mit aTTP hin. Gesicherte variierende altersspezifische prognostische Faktoren konnten nicht identifiziert werden, während die vorliegenden Auswertungen unter den angeführten Limitationen auf eine geringere Mortalität von pädiatrischen bzw. jugendlichen Patientinnen und Patienten gegenüber erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP hindeuten. Die EMA nimmt an, dass die Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen ähnlich verläuft und dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Kindern mit einem vollentwickelten Koagulationssystem vergleichbar mit diesen bei Erwachsenen sei [8].

Der pU nimmt zur Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren Bezug auf die Studie HERCULES [26]. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Parallelgruppendesign, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab, wenn dieses

als Teil einer Kombinationstherapie (täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) bei erwachsenen aTTP-Patientinnen und -Patienten verabreicht wird, evaluiert wurde. Im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung wurde für Caplacizumab basierend auf Ergebnissen der HERCULES-Studie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aTTP beschlossen. Für detaillierte Informationen zum Studiendesign der Studie HERCULES wird auf das Verfahren zu Caplacizumab mit Beschlussfassung vom 22.03.2019 verwiesen, da die zur Indikationserweiterung eingereichten Daten der Datenlage zum vorangegangenen Verfahren entsprechen [9,10,11,12].

Der pU führt weiterhin als Teil des beschriebenen Evidenztransfers zwei Einzelfallberichte von jeweils einer Patientin an [26]. Im Einzelfallbericht von Bhoopalan et al. (2019) beschreiben diese eine 15-jährige Patientin mit einer ersten aTTP-Episode, welche nach anfänglicher Standardtherapie aufgrund von Refraktärität (basierend auf Laborparametern) anschließend eine additive Behandlung mit Caplacizumab erhielt [6]. Kaczmarek et al. (2019) führen zu einer 10 Jahre alten Patientin, die während ihrer ersten aTTP-Episode eine Behandlung mit Plasmaaustausch und immunsuppressiver Therapie erfuhr sowie 3 Jahre später im Rezidiv in Kombination mit Caplacizumab behandelt wurde, aus [14]. Die Einzelfallberichte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich erscheint.

Seitens des pU wurden keine Unterlagen zu klinischen Studien bei jugendlichen Patientinnen und Patienten mit aTTP eingereicht, die zur Bewertung der Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen erwachsenen und jugendlichen (ab 12 Jahren) aTTP-Patientinnen und -Patienten notwendig wären. Dementsprechend liegen insbesondere keine studienspezifischen Merkmale vor, auf deren Basis diese Vergleichbarkeit beurteilt werden könnte. So fehlt es beispielsweise an Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten einer Studienpopulation mit Jugendlichen, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche potentiell möglich wäre. Ebenso besteht keine Möglichkeit zur Bewertung der Vergleichbarkeit von Patientenpopulationen und Krankheitssymptomatik auf Basis von mit Caplacizumab behandelten Jugendlichen und Erwachsenen. Insbesondere aus diesen Gründen ist ein Evidenztransfer von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie HERCULES von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich.

#### **4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cablivi® (Wirkstoff: Caplacizumab) online frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. September 2020) [7].

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Caplacizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## Referenzen

1. **Ablynx.** A phase II, single-blind, randomised, placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von willebrand factor nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; addendum to clinical study report [unveröffentlicht]. 29.05.2015.
2. **Ablynx.** A phase II, single-blind, randomised, placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von willebrand factor nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; clinical study protocol; final version 13.0 [unveröffentlicht]. 24.06.2013.
3. **Ablynx.** A phase II, single-blind, randomised, placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von willebrand factor nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; clinical study report [unveröffentlicht]. 29.05.2015.
4. **Ablynx.** 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; caplacizumab (ALX0681-C301); clinical study protocol; version 3.0 [unveröffentlicht]. 20.7.2016.
5. **Ablynx.** 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; Caplacizumab (ALX0681-C301); clinical study report; version 2.0 [unveröffentlicht]. 18.6.2018.
6. **Bhoopalan SV, Hankins J, George J, Ryder A, Onder AM, Puri L.** Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood and Cancer* 2019;66(7):e27737.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Cablivi (Caplacizumab): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 22.06.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.09.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf).
8. **European Medicines Agency (EMA).** Cablivi (Caplacizumab): European public assessment report EMEA/H/C/004426/II/0021 [online]. 30.04.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 22.07.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Caplacizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 28.02.2019. [Zugriff: 23.09.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2830/2018-10-01\\_Amendment-G-BA\\_Caplacizumab\\_D-387.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2830/2018-10-01_Amendment-G-BA_Caplacizumab_D-387.pdf).

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Caplacizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 02.01.2019. [Zugriff: 23.09.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Caplacizumab\\_2018-D-387.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Caplacizumab_2018-D-387.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 / 07.05.2019 - Caplacizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 23.09.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-400/2019-05-07\\_Geltende-Fassung\\_Caplacizumab\\_D-387.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-400/2019-05-07_Geltende-Fassung_Caplacizumab_D-387.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 vom 22. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 23.09.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5655/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Caplacizumab\\_D-387\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5655/2019-03-22_AM-RL-XII_Caplacizumab_D-387_TrG.pdf).
13. **Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, et al.** 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* 2016;3(11):e537-e546.
14. **Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, Kempf C, Bufler P, Muller D.** Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Nephrology* 2019;34(9):1625-1628.
15. **Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al.** Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematology* 2016;3(5):e237-e245.
16. **Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al.** Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017;106(1):3-15.
17. **McDonald V, Liesner R, Grainger J, Gattens M, Machin SJ, Scully M.** Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: clinical management and the use of ADAMTS 13 assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(3):245-250.
18. **Pharmetheus.** Corrigendum: Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment [unveröffentlicht]. 13.04.2018.
19. **Pharmetheus.** Executive Summary ALX0681-MS-01: Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment in Juvenile Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [unveröffentlicht]. 21.03.2018.

20. **Pharmetheus.** Executive Summary: Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment [unveröffentlicht]. 02.03.2018.
21. **Pharmetheus.** Report: population PKPD modeling of caplacizumab in healthy volunteers and patients with stable angina or aTTP [unveröffentlicht]. 02.03.2018.
22. **Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN.** Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adams13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1676-1682.
23. **Sanofi-Aventis.** Cablivi 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 06.2020. Berlin. [Zugriff: 21.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Caplacizumab (Cablivi); Modul 2B: Behandlung der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg; Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete [unveröffentlicht]. 03.07.2020.
25. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Caplacizumab (Cablivi); 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 [unveröffentlicht]. 03.07.2020.
26. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Caplacizumab (Cablivi); Modul 4B: Behandlung der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 03.07.2020.
27. **Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer HJ, et al.** Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost* 2017;15(2):312-322.
28. **Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y.** Paradigm shift of childhood thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency. *Presse Med* 2012;41(3 Pt 2):e137-155.