

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand  
Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089- 0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

23. Januar 2019

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V**

**Caplacizumab**

**veröffentlicht am 2. Januar 2019  
Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387  
IQWiG Bericht Nr. 702**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Caplacizumab (Cablivi®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben
      4. 3. 2. 2. Ansprechrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

## 1. Zusammenfassung

Dieses Verfahren zu Caplacizumab (Cabliivi®) ist die erste frühe Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels zur Therapie der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP). Caplacizumab wird in Kombination mit Plasmapherese und Immunsuppression eingesetzt. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Caplacizumab**

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	nach Maßgabe des behandelnden Arztes	erheblich	Beleg	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die frühe Nutzenbewertung von Caplacizumab liegen Daten von TITAN und HERCULES, zwei internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit 75 bzw. 145 Patienten vor.
- Die Daten der TITAN-Studie sind aufgrund relevanter Protokolländerungen nach Beginn der Rekrutierung und aufgrund vorzeitigen Studienabbruchs geeignet zum „Proof of Principle“, nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Caplacizumab.
- Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie HERCULES war die Zeit zur Normalisierung der Thrombozyten. Bei diesem Surrogatparameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Caplacizumab.
- Besser geeignet zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens von Caplacizumab ist das ereignisfreie Überleben, entsprechend dem sekundären Endpunkt von HERCULES. Er wurde zusammengesetzt aus TTP-bedingtem Tod, Rezidiv und Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Hier zeigte sich ein großer Unterschied von 12% versus 49% zugunsten von Caplacizumab gegenüber Placebo.
- Die Tage der Hospitalisation und die Zeit auf der Intensivstation wurden durch die Therapie mit Caplacizumab verkürzt.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war im Caplacizumab- niedriger als im Placebo-Arm.
- Daten zur Lebensqualität wurden in den Zulassungsstudien nicht erhoben.

Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) ist eine seltene Erkrankung mit einem hohen, ungedeckten, medizinischen Bedarf. Caplacizumab senkt die krankheitsassoziierte Morbidität und gehört jetzt zum Therapiestandard bei dieser Erkrankung.

## 2. Einleitung

Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) gehört zu den sog. thrombotischen Mikroangiopathien, einer ätiologisch heterogenen Gruppe von Erkrankungen des vaskulären und des Gerinnungssystems [1]. Thrombotische Mikroangiopathien sind charakterisiert durch Thrombosen in kleinen und kleinsten Arterien und Venen aufgrund von Endothelschäden, oft gefolgt von einem Thrombozytenverbrauch mit Thrombozytopenie und einer Hämolyse. Die spezifische Morbidität wird vor allem durch die betroffenen Gefäßsysteme bestimmt [1, 2, 3].

Das klinische Krankheitsbild der aTTP beginnt häufig mit unspezifischen Prodromi. Die charakteristischen Symptome werden als Pentade beschrieben: Fieber (10%), neurologische Symptome (80%), hämolytische Anämie (100%), Thrombozytopenie (100%) und Niereninsuffizienz (9%). Zentrale pathophysiologische Ursache der TTP ist ein hochgradiger Mangel an ADAMTS13, einer von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltenden Protease. Der vWF ist ein langkettiges, Multimer-bildendes Molekül mit zentraler Funktion in der primären Hämostase. Die Spaltung durch Proteasen ist Bestandteil der physiologischen Regulation zur Verhinderung von Gerinnseln und Gefäßverschlüssen. Laborchemisch wird die Diagnose einer aTTP durch einen ADAMTS13-Wert <10% definiert.

Klinisch wird die seltene hereditäre von der häufigeren, erworbenen TTP unterschieden. Die hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom, wird durch homozygote oder sog. compound-heterozygote Mutationen verursacht. Bei der Mehrzahl der Betroffenen tritt die erste Symptomatik vor dem 5. Lebensjahr auf.

Die erworbene Form (aTTP) ist eine immunvermittelte Erkrankung durch Bildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, das mittlere Alter der Erstmanifestation liegt zwischen 35 und 45 Jahren, Rezidive sind häufig.

Die erworbene Form (aTTP) gehört zu den seltenen Erkrankungen. Basierend auf US amerikanischen Daten wird die Häufigkeit auf etwa 3/1.000.000/Jahr geschätzt. Belastbare Daten aus deutschen Registern liegen nicht vor.

Die Letalität der aTTP ist hoch, unbehandelt liegt sie bei 72 – 94% [1, 2, 3].

## 3. Stand des Wissens

Standard der Therapie ist die frühe Plasmapherese innerhalb von 4-8 Stunden. Bei der aTTP senkt sie die Letalität auf etwa 20% [4]. Die Plasmapherese eliminiert ADAMTS13-neutralisierende Antikörper und erhöht die ADAMTS13-Aktivität im Blut. Empfohlen wird darüber hinaus eine medikamentöse Immunsuppression, vor allem mit Glukokortikoiden. Daten prospektiv randomisierter Studien fehlen. In Kohortenstudien ist bei suboptimalem Ansprechen auf die Primärtherapie ein positiver Effekt von Rituximab auf die Remissionsinduktion sowie auf die Senkung des Rezidivrisikos und die Verlängerung der Remissionsdauer zu erkennen. Rituximab wird zwar in Leitlinien empfohlen, ist in dieser Indikation aber nicht zugelassen.

Caplacizumab ist ein humanisierter, bivalenter Nanobody. Er bindet an die A1-Domäne des vWF, hemmt die Interaktion zwischen den ultralangen vWF-Multimeren und Thrombozyten - und damit die Bildung mikrovaskulärer Thrombosen. Ergebnisse randomisierter Studien zu Caplacizumab bei der aTTP sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Caplacizumab bei der erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (aTTP)**

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Zeit bis zum Ansprechen <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup> (%)	Rezidiv <sup>4</sup> (%)
Peyvandi, 2016 [5], Dossier	TITAN	Placebo	Caplacizumab	75	4,3 vs 2,4 <sup>5</sup> p = 0,005		0 vs 22 <sup>6</sup> p = 0,002

<b>Scully, 2019</b> [6], Dossier	<b>HERCULES</b>	<b>Placebo</b>	<b>Caplacizumab</b>	<b>145</b>	<b>2,88 vs 2,69</b> <b>p = 0,01</b>	<b>49 vs 12</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>38 vs 12<sup>7</sup></b> <b>p = 0,012</b>
-------------------------------------	-----------------	----------------	---------------------	------------	--	--	---

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> in Tagen; <sup>3</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben, Rate in %; <sup>4</sup> Rate in %; <sup>5</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>6</sup> Rezidiv/Exazerbation innerhalb von 10 Tagen; <sup>7</sup> Rezidiv innerhalb von 30 Tagen;

Caplacizumab wurde im September 2018 von der EMA zur Therapie der aTTP zugelassen. Eine Entscheidung der FDA wird für Februar 2019 erwartet.

#### 4. Dossier und Bewertung von Caplacizumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag gehören Plasmapherese und immunsuppressive Therapie zum Standard.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die Phase-II-Studie TITAN und die Phase-III-Studie HERCULES. TITAN war die erste randomisierte Studie zu Caplacizumab. Im Studienverlauf, auch nach Einschluss der ersten Patienten, gab es zahlreiche Änderungen des Studienprotokolls, u. a. zu Ein- und Ausschlusskriterien, zur Definition von Endpunkten, zum Signifikanzniveau, zu Untersuchungs- und Behandlungsprotokollen. Angesichts der insgesamt geringen Patientenzahl können diese Änderungen einen Einfluss auf das Studienergebnis haben. TITAN wurde am 14. März 2014 aufgrund der niedrigen Rekrutierungsrate vorzeitig beendet.

HERCULES ist eine internationale, multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt, allerdings wurden aus Deutschland wegen eines sehr verzögerten Studienstartes keine Patienten eingebracht. Die Bedingungen der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studien TITAN und HERCULES wurden prominent in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist zwar ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Todesfallrate war in den beiden vorliegenden Studien niedrig.

###### 4. 3. 2. Morbidität

###### 4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Sekundärer Endpunkt von HERCULES war eine Zusammensetzung aus:

- TTP bedingter Tod und
- Rezidiv und
- thrombembolisches Ereignis.

In diesem Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Caplacizumab gegenüber Placebo.

#### **4. 3. 2. 2. Ansprechrate**

Die schwere Thrombozytopenie ist ein obligater Bestandteil des Krankheitsbildes der aTTP. In HERCULES wurde die Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl als primärer Endpunkt gewählt. Dieser Endpunkt wurde in HERCULES mit einer signifikanten Verkürzung der medianen Zeit von 2,88 auf 2,69 Tage erreicht.

#### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden in TITAN und HERCULES nicht erhoben.

#### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Als häufigste Nebenwirkungen unter Caplacizumab wurden Epistaxis, Kopfschmerzen und Schleimhautblutungen aufgeführt.

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Er orientiert sich an der institutionseigenen Methodik. Als positive Effekte von Caplacizumab werden die Verkürzung der Zeit auf der Intensivstation und die Verkürzung der Hospitalisation aufgeführt, ebenso die niedrigere Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Von den krankheitsspezifischen Endpunkten wird nur die neurologische Symptomatik aufgeführt, die anderen Parameter werden nicht ausgewertet.

### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Die erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura gehört zu den dramatischen Notfällen in der Hämatologie und Hämostaseologie. Entscheidend für die Prognose sind die frühe Diagnose und die unmittelbare Einleitung der Therapie, welche innerhalb von Stunden erfolgen müssen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der Heterogenität und der Dringlichkeit der Diagnostik und Therapie des Krankheitsbildes wurden bisher nur wenige prospektive Studien initiiert. Eine einzige randomisierte Studie aus Kanada bei 102 Patienten führte Anfang der 90er Jahre zur Etablierung der Plasmapherese als Standardtherapie. Zur Suppression der Autoantikörper werden darüber hinaus Kortikosteroide und Rituximab eingesetzt, allerdings auf empirischer Basis, nicht auf der Grundlage randomisierter Studien.

Es ist deshalb besonders erfreulich, dass zur Untersuchung des Wertes von Caplacizumab in der Therapie der aTTP randomisierte Studien konzipiert wurden. Der Wert internationaler Studien in der Arzneimitteltherapie liegt oft nicht nur in der Untersuchung eines spezifischen Wirkstoffs, sondern auch in der Etablierung von Standards, vor allem in der Diagnostik, jedoch auch bezüglich der supportiven Therapie und der Evaluation von Endpunkten. Diese Herausforderung spiegelt sich deutlich in TITAN wider, der ersten randomisierten Studie zu Caplacizumab und der ersten randomisierten Studie zur aTTP seit 1991. In den Unterlagen sind 13 Änderungen des Studienprotokolls dokumentiert, davon mindestens 8 nach Beginn der Rekrutierung. Das beeinträchtigt die Bewertung der Ergebnisse. TITAN wurde im New England Journal of Medicine publiziert, ein deutlicher Hinweis auf den ungedeckten medizinischen Bedarf und den Wunsch nach Innovation. Die EMA sieht die Daten von TITAN als ausreichend zum „proof of principle“, eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Caplacizumab ist aufgrund von TITAN nicht möglich.

HERCULES wurde auf der Basis der Erfahrungen von TITAN konzipiert. Als primärer Endpunkt wurde ein Laborparameter gewählt, die Normalisierung der Thrombozytenzahl. Die Thrombozytenzahl ist relevant

und dient auch im klinischen Alltag als Hinweis auf ein Ansprechen auf die Therapie, also als Surrogatparameter. Deutlich besser geeignet zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens von Caplacizumab ist der sekundäre Endpunkt von HERCULES. Er wurde zusammengesetzt aus TTP-bedingtem Tod, Rezidiv und Auftreten thrombembolischer Ereignisse. Vor allem die thrombembolischen Ereignisse sind für die Langzeitfolgen der aTTP verantwortlich, z. B. durch persistierende neurologische Symptome. Von großer Bedeutung ist die Wirksamkeit von Caplacizumab in den ersten Tagen der Erkrankung, die Zeit mit dem höchsten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Damit wird Zeit für die Wirkung anderer Maßnahmen (Plasmatherapie, Immunsuppression) gewonnen.

Leider nimmt der pU diesen Endpunkt in dem Dossier nicht (oder kaum) auf, sondern orientiert sich strikt an der vorgegebenen Methodik. Dieses Vorgehen ermöglicht zwar grundsätzlich eine Vergleichbarkeit von Arzneimittel und Verfahren auf der Basis eines einheitlichen Bewertungsmaßstabs, wird aber der Besonderheiten seltener, perakut auftretender Krankheitsbilder nicht gerecht. Die AMNOG-orientierte Auswertung der Studiendaten seitens des pU führt auch dazu, dass die Zahlen aus der Primärpublikation [6] und die Zahlen im Dossier voneinander abweichen. Wir haben wiederholt den Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ in unseren Stellungnahmen als geeignet und relevant reklamiert, hier ist ein weiteres Beispiel.

Bei Caplacizumab zeigt sich in diesem sekundären Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ eine deutliche Überlegenheit des Nanobodys gegenüber Placebo. Das führt dann auch dazu, dass die gesundheitsökonomisch relevanten Parameter der Zeit auf der Intensivstation und der Hospitalisation durch Caplacizumab deutlich verkürzt werden.

Auffallend in beiden Studien ist die insgesamt niedrige Letalität, verglichen mit historischen Daten. Das kann daran liegen, dass die historischen Daten nicht korrekt sind. Wahrscheinlicher ist, dass allein die Definition und Umsetzung einheitlicher Diagnostik- und Therapiebedingungen die Prognose der Patienten verbessert. Damit bestätigt sich auch bei der aTTP, dass Patienten im Rahmen klinischer Studien besser behandelt werden. Möglich ist auch, dass Patienten mit schwersten, z. B. neurologischen Symptomen, seitens der beteiligten Zentren nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Das Fehlen von Daten zur Lebensqualität ist bedauerlich und entspricht nicht den heutigen Studienanforderungen.

Übergeordnet betrachtet ist die Entwicklung von Caplacizumab ein weiteres Beispiel dafür, dass auch neue Arzneimittel für seltene und sehr seltene Erkrankungen im Rahmen internationaler randomisierter Studien getestet und weiterentwickelt werden können.

## 6. Literatur

1. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F: The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. Dtsch Arztebl Int 115:327-334, 2018. DOI: [10.3238/arztebl.2018.0327](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0327)
2. George JN: Clinical practice: thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 354:1927-1935, 2006. DOI: [10.1056/NEJMcp053024](https://doi.org/10.1056/NEJMcp053024)
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 129:2836-2846, 2017. DOI: [10.1182/blood-2016-10-709857](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857)
4. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al.: 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, 1991. DOI: [10.1056/NEJM199108083250604](https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250604)
5. Peyvandi F, Scully M, Kreber Hovinga JA et al.: Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 374:511-522, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1505533](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505533)
6. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F et al.: Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 380:335-346, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1806311](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806311)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Bommer, ALB FILS Kliniken, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Palliativmedizin, Göppingen) und Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum, Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand