



IQWiG-Berichte – Nr. 978

**Caplacizumab
(erworbene thrombotisch-
thrombozytopenische Purpura,
Jugendliche ab 12 Jahren) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-13
Version: 1.0
Stand: 08.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Caplacizumab (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Jugendliche ab 12 Jahren) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.07.2020

Interne Auftragsnummer

G20-13

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Bernd Pötzsch, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sonja Schiller
- Dominik Schierbaum
- Corinna ten Thoren
- Astrid Seidl

Schlagwörter: Caplacizumab, Purpura – Thrombotisch-Thrombozytopenische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Caplacizumab, Purpura – Thrombotic Thrombocytopenic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	7
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV.....	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	14

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Fälle in der GKV- Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation	10
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall ...	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAMTS	A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif, member 13
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aTTP	Acquired thrombotic thrombocytopenic Purpura (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DDD	Defined daily Dose
DRG	Diagnosis-related-Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Caplacizumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Caplacizumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die aTTP stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation für das neu zugelassene Anwendungsgebiet charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Caplacizumab als Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg, die an einer Episode von aTTP leiden [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, dass sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten nicht eindeutig ableiten lässt, da in den stationären Behandlungsdaten mit Fallbezug sowohl erstmalige aTTP-Episoden als auch rezidivierende aTTP-Episoden auftreten können. Daher präsentiert der pU eine Schätzung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aTTP in der GKV-Zielpopulation anhand der Anzahl der Fälle, welche in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt ist.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]; [95 %-KI]	Ergebnis [Fallzahl]; [95 %-KI]
1	vollstationär behandelte Fälle im Jahr 2017 in Deutschland in der Altersgruppe 10 bis 17 Jahre mit folgenden ICD-10-Codes jeweils als Haupt- oder Nebendiagnose:		
	▪ ICD-10-Code M31.1 als Hauptdiagnose	–	6
	▪ ICD-10-Code M31.1 als Nebendiagnose	–	7
	▪ ICD-10-Code D59.3 als Hauptdiagnose	–	38
	▪ ICD-10-Code D59.3 als Nebendiagnose	–	27
2	Anteil der aTTP-Fälle in Deutschland, anschließend übertragen auf die Fälle aus Schritt 1:		
	▪ ICD-10-Code M31.1 als Hauptdiagnose	37,26; [30,76; 43,77]	2,60; [1,96; 3,23]
	▪ ICD-10-Code M31.1 als Nebendiagnose	5,13; [1,67; 8,59]	
	▪ ICD-10-Code D59.3 als Hauptdiagnose	0	
	▪ ICD-10-Code D59.3 als Nebendiagnose	0	
3	Anzahl der Fälle mit aTTP in der Altersgruppe 10 bis 17 Jahre in der GKV-Zielpopulation	–	2,29; [1,72; 2,84]
aTTP: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer ICD-10-Code M31.1: thrombotische Mikroangiopathie; ICD-10-Code D59.3: hämolytisch-urämisches Syndrom			

Im Folgenden werden die Schritte, die zur Berechnung der GKV-Zielpopulation relevant sind, näher beschrieben.

Schritt 1) Fallzahlen mit ICD-10-Codes M31.1 und D59.3 als Haupt- oder Nebendiagnose im vollstationären Versorgungsbereich in der Altersgruppe 10 bis 17 Jahre

Der pU erläutert, dass die Fälle mit aTTP in Deutschland in der Regel über den ICD-10-Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) M31.1 „Thrombotische Mikroangiopathie“ abgebildet werden. Zudem können laut pU auch unter dem ICD-10-Code D59.3 „hämolytisch-urämisches Syndrom“ (HUS) Fälle mit aTTP codiert sein, da die aTTP und das HUS vergleichbare klinische Symptome aufweisen.

Der pU entnimmt den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 [3] die Anzahl der Fälle mit den Hauptdiagnosen M31.1 und D59.3. Diese Daten stammen von Patientinnen und Patienten, die im Berichtsjahr aus der vollstationären Behandlung eines Krankenhauses entlassen wurden.

Zur Abschätzung der Anzahl der Fälle, die unabhängig von ihrer Hauptdiagnose die Nebendiagnosen M31.1 und D59.3 aufweisen, hat der pU auf Basis des German-Diagnosis-related-Group(G-DRG)-Browsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für das Jahr 2017 [4] das Verhältnis zwischen der Fallzahl, bei denen die ICD-10-Codes M31.1 beziehungsweise D59.3 als Nebendiagnose und der Fallzahl, bei denen diese als Hauptdiagnose codiert wurden, bestimmt. Anschließend überträgt er dieses Verhältnis auf die Anzahl der Patientinnen bzw. Patienten mit der entsprechenden Hauptdiagnose aus den Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2017 [3] und schätzt hierdurch die entsprechende Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Nebendiagnose M31.1 beziehungsweise D59.3.

Der pU weist darauf hin, dass die Diagnosedaten des Statistischen Bundesamts lediglich die Altersgruppen 10 bis 14 Jahre und 15 bis 17 Jahre beinhalten. Für die vorliegende Zielpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren verwendet er annäherungsweise die Fallzahlen für die Altersgruppe 10 bis 17 Jahre. Für den ICD-10-Code M31.1 als Hauptdiagnose gibt der pU 6 Fälle und als Nebendiagnose 7 Fälle an. Für den ICD-10-Code D59.3 als Hauptdiagnose ergeben sich 38 Fälle und als Nebendiagnose 27 Fälle.

Schritt 2) Anteil der Fälle mit aTTP in Deutschland

Zur Ermittlung des Anteils der Fälle mit aTTP in Deutschland hat der pU eine retrospektive Datenerhebung bei Krankenhäusern durchgeführt [5]. Von 30 durch den pU angeschriebenen Krankenhäusern, die laut pU in den Jahren 2013, 2014 und 2015 die höchste Fallzahl mit dem ICD-10-Code M31.1 aufwiesen, nahmen 8 Krankenhäuser an der Erhebung teil. Es wurde geprüft, wie groß der Anteil an Fällen mit aTTP an den Fällen mit den ICD-10-Codes M31.1 sowie D59.3 war. Der Anteil wurde sowohl für die Haupt- als auch die Nebendiagnose in den Jahren 2014 bis 2017 ermittelt. Die aTTP wurde dabei über folgende Kriterien operationalisiert:

- A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS-13)-Level < 10 % oder
- Wiederaufnahme eines Falls mit aTTP (ohne ADAMTS-13-Level-Test) und / oder
- Krankenhausaufenthalt durch den Studienarzt als akute aTTP-Episode klassifiziert (z. B. bei Wiederaufnahme ohne ADAMTS-13-Level-Test oder bei grenzwertigen Laborbefunden).

Der Anteil mit aTTP an den Fällen des ICD-10-Codes D59.3 sowohl als Haupt- oder auch als Nebendiagnose betrug 0 %. Die Anteile mit aTTP an den Fällen mit ICD-10-Code M31.1 wurden zusätzlich mithilfe eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Hierfür wurden Anteile von 37,26 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [30,76 %; 43,77 %]) in der Hauptdiagnose und 5,13 % (95 %-KI: [1,67 %; 8,59 %]) in der Nebendiagnose geschätzt.

Die so ermittelten Anteile an aTTP-Fällen bezogen auf den ICD-10-Code M31.1 als Haupt- oder Nebendiagnose werden vom pU auf die entsprechenden Krankenhausdiagnosedaten aus Schritt 1 übertragen.

Es ergeben sich insgesamt 2,60 (95 %-KI: [1,96; 3,23]) Fälle mit aTTP in Deutschland in der Altersgruppe 10 bis 17 Jahre im Jahr 2017.

Schritt 3) Anzahl der Fälle mit aTTP in der Altersgruppe 10 bis 17 Jahre in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,0 % errechnet der pU 2,29 (95 %-KI: [1,72; 2,84]) Fälle in der GKV-Zielpopulation [6,7].

Der pU nimmt an, dass durch das Mindestkörpergewicht ≥ 40 kg für Caplacizumab laut Fachinformation keine weiteren Reduzierungen der Anzahl der Fälle notwendig sind, da das Durchschnittsgewicht bei Jugendlichen mit 12 Jahren bereits bei 47,1 kg liegt und mit zunehmendem Alter konstant steigt [8].

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU hat sich bei der Herleitung der Patientenzahlen weitestgehend auf die Schritte aus einem vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet [9] aus dem Jahr 2018 bezogen. Somit gelten die in der entsprechenden Dossierbewertung [10] dargestellten Kritikpunkte weiterhin. Die Hauptpunkte werden u. a. im Folgenden aufgeführt.

Zu Schritt 1)

Der pU verwendet die Anzahl der Fälle mit stationärer Versorgung aus den tiefgegliederten Diagnosedaten des Statistischen Bundesamtes. Es ist möglich, dass in den Daten nicht nur Fälle mit einer Erstdiagnose einer aTTP enthalten sind, sondern auch solche mit Rezidiven. Dem G-DRG-Browser lassen sich auch Fälle mit dem ICD-10-Code M31.1 entnehmen, die

teilstationär behandelt wurden. Fälle mit aTTP, die teilstationär oder auch ambulant behandelt werden können (z. B. im Falle eines Rezidivs), sind in den Berechnungen des pU somit potenziell nicht berücksichtigt.

Es wird davon ausgegangen, dass die Verwendung der Diagnosedaten der 10- bis 17-Jährigen in Schritt 1 für die ab 12- bis unter 18-Jährigen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu einer tendenziellen Überschätzung führt, da auch Patientinnen und Patienten im Alter von 10 und 11 Jahren eingeschlossen werden.

Zu Schritt 2)

Die vom pU durchgeführte Datenerhebung in den 8 Krankenhäusern umfasst insgesamt 212 Fälle des ICD-10-Codes M31.1 als Hauptdiagnose in einem Zeitraum von 4 Jahren. Die ermittelten Anteile der Fälle mit aTTP beziehen sich zum Teil auf weniger als 10 Fälle pro Krankenhaus bzw. zum Teil auf 10 bis 30 Fälle pro Krankenhaus mit dem ICD-10-Code M31.1. Dementsprechend zeigt sich auch eine große Spanne von 25,0 % bis 62,1 % in den einzelnen Krankenhäusern bei der Ermittlung der Anteilswerte von Fällen mit aTTP an Patientinnen und Patienten mit einer Haupt- oder Nebendiagnose M31.1. In der Gesamtschau ist die Spanne aufgrund der fraglichen Repräsentativität der 8 Krankenhäuser in diesem Schritt mit Unsicherheit behaftet. Der Anteil könnte sowohl höher als auch niedriger liegen.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Fallzahl in der Zielpopulation vorwiegend durch die Anteilsberechnung in Schritt 2) zum Anteil der Fälle mit aTTP auf Basis der retrospektiven epidemiologischen Datenerhebung unsicher.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU führt aus, dass er in den kommenden 5 Jahren keine relevanten Veränderungen zur Anzahl der Fälle mit aTTP erwartet. Als Begründung führt er die nach seinen Berechnungen relativ konstante Anzahl an Fällen der Jahre 2015 bis 2017 auf.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Caplacizumab wird laut Fachinformation in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet [2]. Der pU berechnet die Kosten für den Wirkstoff Caplacizumab und für die Durchführung einer stationär vorgenommenen Plasmapherese.

Die Kosten für die Immunsuppression leitet der pU sowohl unter Bezugnahme auf den Einsatz von Glukokortikoiden als auch von Rituximab her. Rituximab besitzt keine Zulassung in der betrachteten Indikation [11-13]. Für die Glukokortikoide zieht der pU verschiedene Wirkstoffe unter Berücksichtigung von Defined-daily-Dose(DDD)-Angaben heran. Eine indikations-spezifische Dosierung über die vom pU angesetzte Behandlungsdauer der Wirkstoffe lässt sich aus den mitgelieferten Dokumenten des pU nicht herleiten. Zudem führt der pU die Kosten der

Immunsuppression nicht in den Jahrestherapiekosten auf. Hierbei ist anzumerken, dass in der vorliegenden Indikation Immunsuppressiva standardmäßig gegeben werden. Daher erfolgt keine Bewertung für die Kosten der Immunsuppression.

3.2.1 Behandlungsdauer

Cplacizumab wird laut Fachinformation in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet [2]. Die Verabreichung von Cplacizumab erfolgt während der täglichen Plasmapheresebehandlung und über 30 Tage nach deren Beendigung hinaus.

Laut Fachinformation wird empfohlen, wenn am Ende dieses Zeitraums Anzeichen einer noch vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen, das Immunsuppressionsregime zu optimieren und die tägliche subkutane Gabe von Cplacizumab fortzusetzen, bis die Anzeichen der immunologischen Grunderkrankung abgeklungen sind [2].

Der pU entnimmt eine mediane Behandlungsdauer für Cplacizumab von 35 Tagen und für eine Plasmapherese von 5 Tagen aus der HERCULES-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.9 in Modul 4 B). Die Behandlung mit Cplacizumab sowie die Behandlungsdauer einer Plasmapherese können aber patientenindividuell auch deutlich länger oder kürzer erfolgen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von täglich 10 mg Cplacizumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

Für die Plasmapherese setzt der pU 5 Behandlungen an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cplacizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2020 wieder.

Für die Kosten der Plasmapherese zieht der pU den Fallpauschalen-Katalog 2020 des InEK heran [14]. Über das Zusatzentgelt 36 „Plasmapherese“ werden demnach pro Behandlung 1097,94 € abgerechnet.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation [2] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Fall mit 159 022 € für Cplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese im stationären Bereich. Diese sind für den angesetzten Behandlungszeitraum plausibel. Die Jahrestherapiekosten können allerdings auch in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit Cplacizumab sowie der Dauer und Häufigkeit

Caplacizumab (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura,
Jugendliche ab 12 Jahren)

08.10.2020

der Plasmapheresebehandlungen deutlich abweichen. Die Kosten für die Immunsuppression werden in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass in diesem Jahr 1 Jugendlicher mit aTTP in Deutschland mit Caplacizumab behandelt wird. Für die Jahre 2021 und 2022 nimmt er an, dass jeweils 3 Jugendliche mit Caplacizumab behandelt werden. Er begründet seine Annahmen nicht.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Caplacizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Caplacizumab wird zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von aTTP leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Fälle ^a [95 %-KI]	Kommentar
Caplacizumab	Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von aTTP leiden	2,29 [1,72; 2,84]	Insgesamt ist die vom pU angegebene Fallzahl der Zielpopulation vorwiegend durch die Anteilsberechnung in Schritt 2) zum Anteil der Fälle mit aTTP unsicher.
a. Angabe des pU aTTP: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Fall

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Fall in € ^a	Kommentar
Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression	Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von aTTP leiden	159 022	Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Kosten für Caplacizumab in Verbindung mit einer Plasmapherese im stationären Bereich. Sie sind für den angesetzten Behandlungszeitraum plausibel. Die Jahrestherapiekosten können allerdings auch in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit Caplacizumab sowie der Dauer und Häufigkeit der Plasmapherese deutlich abweichen. Die Kosten für die Immunsuppression sind in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.
a. Angabe des pU aTTP: erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Sanofi Genzyme. Cablivi 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 15.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2017 (Auszug aus Excel-Tabelle mit relevanten Daten) [online]. [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.htm>.
4. InEK. G-DRG-Browser 2017-2018 [online]. [Zugriff: 23.04.2019]. URL: <https://download.g-drg.de/DrgBrowser/2019/DrgP21Browser.zip>.
5. Miesbach W, Menne J, Bommer M, Schonermarck U, Feldkamp T, Nitschke M et al. Incidence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in Germany: a hospital level study. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 260.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. [Zugriff: 21.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland zum Jahresende 2017: Kinder und Jugendliche von 10-17 Jahren [online]. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411>.
8. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. [Zugriff: 23.04.2020]. URL: 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.
9. Sanofi-Aventis Deutschland. Caplacizumab (Cablivi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/400/#dossier>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Caplacizumab (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-17 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 702). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-17_Caplacizumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.

Caplacizumab (erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura,
Jugendliche ab 12 Jahren)

08.10.2020

11. European Medicines Agency. Rituximab (MabThera): EPAR-Produkt Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2020) [online]. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_de.pdf.

12. European Medicines Agency. Rituximab (Rixathon): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2020) [online]. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rixathon-epar-product-information_de.pdf.

13. European Medicines Agency. Rituximab (Truxima): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2020) [online]. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/truxima-epar-product-information_de.pdf.

14. InEK. Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version [online]. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/8915/65578/version/3/file/Fallpauschalenkatalog_2020.pdf?pk_campaign=drg19&pk_kwd=fpk19.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Pöttsch, Bernd	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?