



(20955) CABLIVI, Sanofi-Aventis (Schweiz) AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

CABLIVI wurde von Swissmedic per 1. Oktober 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„CABLIVI ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen in Abhängigkeit zur Wirtschaftlichkeit und der Limitierung befristet wirksam:

Wirkmechanismus

Caplacizumab ist ein humanisierter, bivalenter Nanobody, der aus zwei identischen humanisierten Bausteinen (PMP12A2hum 1) besteht, die gentechnisch durch einen 3-Alanin-Linker verbunden sind. Er zielt auf die A1-Domäne des von-Willebrand-Faktors ab und hemmt die Wechselwirkung zwischen dem von-Willebrand-Faktor und den Thrombozyten. Somit verhindert Caplacizumab die durch den ultrlangen von-Willebrand-Faktor vermittelte Thrombozytenadhäsion, die für eine erworbene TTP charakteristisch ist. Es beeinflusst auch die Verfügbarkeit des von-Willebrand-Faktors, was zu einer vorübergehenden Reduktion der Antigen-Gesamtspiegel des von-Willebrand-Faktors und zur gleichzeitigen Reduktion der Faktor-VIII:C-Spiegel während der Behandlung führt.

Standard of Care

Die aTTP ist eine seltene schubförmig auftretende lebensbedrohliche Autoimmunreaktion (meist durch IgG Antikörper) auf die Zinkprotease ADAMTS-13. Dieses Enzym spaltet normalerweise den Von-Willebrand-Faktor, der für die Quervernetzung und das Anhaften von Blutplättchen an beschädigte Gefässwände verantwortlich ist. Durch die akute aTTP kommt es zu einer Aktivitätsminderung von ADAMTS-13 und als Folge bilden sich in Arteriolen und Kapillaren Thromben aus überlangen Von-Willebrand-Faktor-Multimeren und aktivierten Thrombozyten, wodurch in den nachgeschalteten Geweben Ischämien ausgelöst werden. Als Symptome der Minderdurchblutungen treten häufig Ausfälle der Motorik, der Sensibilität, des Bewusstseins und der Sprache auf. Es kann auch zu Nierenschädigungen und Sehstörungen aufgrund von Netzhautschäden kommen. Durch die Fixierung von grossen Mengen an Thrombozyten fehlen diese an anderen Orten, so dass Blutungen auftreten (z.B. auf der Haut als Purpura oder Petechien sichtbar).

Folgende Subgruppen der TTP werden unterschieden: kongenitale TTP, akute idiopathische TTP, HIV-assoziierte TTP, Schwangerschaft-assoziierte TTP, Medikamenten-assoziierte TTP, Transplantation-assoziierte TTP, Pankreatitis-assoziierte TTP.

Die bisherige Standardtherapie der aTTP besteht aus Plasmapherese zur Entfernung der Antikörper gegen ADAMTS-13 und immunsupprimierenden Medikamenten (Glukokortikoide, Rituximab).

Studie 1 (HERCULES) – Scully M et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):335-346

In dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit einer Episode von aTTP im Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten entweder Caplacizumab oder Placebo als Zusatz zur täglichen Plasmapherese und Immunsuppression. Die Patienten erhielten eine einzelne intravenöse Bolusinjektion von 10 mg Caplacizumab oder Placebo vor der ersten Plasmapherese im Rahmen der Studie. Danach folgten tägliche subkutane Injektionen von 10 mg Caplacizumab oder Placebo nach Abschluss einer jeden Plasmapherese für die Dauer der täglichen Plasmapherese-Periode und 30 Tage darüber hinaus. Wenn am Ende dieser Behandlungsperiode Hinweise auf eine fortbestehende Aktivität der Grunderkrankung vorlagen (indikativ für ein unmittelbares Rezidivrisiko), konnte die Behandlung zusätzlich zu einer Optimierung der Immunsuppression wöchentlich bis zu maximal 4 Wochen verlängert werden. Wenn es unter Behandlung mit dem Prüfpräparat zu einem Rezidiv kam, wurden die Patienten auf Open-Label-Caplacizumab umgestellt. Sie wurden dann erneut für die Dauer der täglichen Plasmapherese und 30 Tage darüber hinaus behandelt. Wenn am Ende dieser Behandlungsperiode Hinweise auf eine fortbestehende Grunderkrankung vorlagen, konnte die Open-Label-Behandlung mit Caplacizumab zusätzlich zu einer Optimierung der Immunsuppression wöchentlich bis zu maximal 4 Wochen verlängert werden. Die Patienten wurden nach Absetzen der Behandlung 1 Monat lang nachbeobachtet. Im Falle eines Rezidivs während der Nachbeobachtungsperiode (d.h. nach Beendigung jeglicher Behandlung mit dem Prüfpräparat) erfolgte keine Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Prüfpräparat, und das Rezidiv musste gemäss dem Versorgungsstandard behandelt werden.

In dieser Studie wurden 145 Patienten, die an einer Episode von aTTP litten, randomisiert (72 zu Caplacizumab und 73 zu Placebo). Die Patienten waren im Alter von 18 bis 79 Jahren, wobei der Durchschnitt bei 46 Jahren lag. Die Hälfte der Patienten litt an der ersten Episode einer aTTP. Die Krankheitsmerkmale zur Baseline waren typisch für eine aTTP.

Die mediane Behandlungsdauer mit Caplacizumab in der doppelblinden Periode betrug 35 Tage. Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl ($p < 0,01$). Mit Caplacizumab behandelte Patienten hatten im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zu jedem Zeitpunkt eine 1,55-fach höhere Wahrscheinlichkeit, eine Normalisierung der Thrombozytenzahl zu erreichen.

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 74 %igen Reduktion im zusammengesetzten Endpunkt des Anteils der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod (0/72, Placebo 3/73), aTTP-Exazerbation (3/72, Placebo 28/73) oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis (6/72, Placebo 6/73) ($p < 0,0001$). Während der Behandlungsphase mit dem Prüfpräparat gab es keine Todesfälle in der Caplacizumab-Gruppe, 3 Todesfälle wurden in der Placebo-Gruppe berichtet.

Der Anteil der Patienten mit einem aTTP-Rezidiv (Exazerbation oder Rückfall) im gesamten Studienzeitraum (einschliesslich der 28-tägigen Nachbeobachtungszeit nach Absetzen der Behandlung mit dem Prüfpräparat) war in der Caplacizumab-Gruppe (9/72, Rückfall 6/72) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (28/73, Rückfall 0/73) um 67 % geringer ($p < 0,001$).

Gegenüber 3 mit Placebo behandelten Patienten (3/73) war keiner der im Caplacizumab-Arm behandelten Patienten (0/72) gegenüber der Behandlung refraktär (definiert als fehlende Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4-tägiger Standardbehandlung sowie erhöhtes LDH).

Die Behandlung mit Caplacizumab reduzierte die mittlere Anzahl der Tage mit Plasmapherese, das angewendete Plasmavolumen, die mittlere Dauer von Aufenthalten auf der Intensivstation und die mittlere Dauer der Spitalaufenthalte während des Behandlungszeitraums mit dem Prüfpräparat.

Siehe untenstehende Tabelle.

		Placebo	Caplacizumab
Anzahl der Tage mit Plasmapherese (Tage)	N Mittelwert (SE)	73 9,4 (0,81)	71 5,8 (0,51)
Insgesamt angewendetes Plasmavolumen (Liter)	N Mittelwert (SE)	73 35,93 (4,17)	71 21,33 (1,62)
Dauer der Spitalaufenthalte (Tage)	N Mittelwert (SE)	73 14,4 (1,22)	71 9,9 (0,70)
Anzahl der Tage auf der Intensivstation	N Mittelwert (SE)	27 9,7 (2,12)	28 3,4 (0,40)

N: Anzahl der untersuchten Patienten; SE: Standardfehler

Studie 2 – Scully M et al. Long-term follow-up of patients treated with caplacizumab and safety and efficacy of repeat caplacizumab use: Post-HERCULES study. J Thromb Haemost. 2022 Dec;20(12):2810-2822. Epub 2022 Oct 21.

Bei der Studie Post-HERCULES handelte es sich um eine Studie zur Beurteilung der Langzeitergebnisse sowie der Sicherheit und Wirksamkeit der wiederholten Verabreichung von Caplacizumab bei Patienten mit einem aTTP-Rezidiv.

Bei der Wirksamkeitsbeurteilung in der Intent-to-Observe-Population (ITO) wurde die Gruppe der Patienten, die in der Hauptstudie nie Caplacizumab erhalten hatten (N = 29), mit der Gruppe der Patienten verglichen, die in der Hauptstudie zur Behandlung mit Caplacizumab randomisiert wurden und in der Studie HERCULES oder vor Post-HERCULES kein aTTP-Rezidiv erlitten (N = 49). Bei der Wirksamkeitsbeurteilung in der ITO-Population war in der Gruppe der Patienten, die in der Hauptstudie Caplacizumab erhielten, ein geringerer Prozentsatz von aTTP-bezogenen Ereignissen betroffen (d.h. aTTP-bedingter Tod, aTTP-Rezidiv oder mindestens ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis) im Vergleich zu der Gruppe der Patienten, die in der Hauptstudie die Standardbehandlung erhielten (4 [8,2 %] Patienten vs. 11 [37,9 %] Patienten). Siehe untenstehende Tabelle.

	<i>Mit Standardbehandlung in der Hauptstudie N = 29</i>	<i>Mit Caplacizumab-Behandlung in der Hauptstudie N = 49*</i>
<i>Anzahl Patienten mit:</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
aTTP-bedingtem Tod	1 (3,4)	0 (0)
aTTP-Rezidiv	8 (27,6)	4 (8,2)
mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis**	11 (37,9)	4 (8,2)
<i>Gesamt</i>	<i>11 (37,9)</i>	<i>4 (8,2)</i>

** Die meisten schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse waren aTTP-Rezidive.

Ausgang und Dauer des aTTP-Rezidivs

In der Patientenpopulation, die ein Rezidiv erlitten hatten (mit mindestens einem Rezidiv in Post-HERCULES), wiesen 19 Patienten mindestens ein aTTP-Rezidiv auf. Bei insgesamt 13 Patienten wurde das erste Rezidiv mit Caplacizumab behandelt. Von diesen Patienten erlitten 6 ein zweites Rezidiv, das mit Caplacizumab behandelt wurde. Darunter befand sich 1 Patient, der 8 Rezidive erlitt. 9 Patienten wurden in der Studie Post-HERCULES wiederholt mit Caplacizumab behandelt, wobei sich alle Patienten wieder erholten.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Fachinformation:

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in klinischen Prüfungen waren Epistaxis (29 %), Kopfschmerzserkrankungen (21 %), Zahnfleischblutungen (16 %), Müdigkeit (15 %), Urtikaria (14 %) und Fieber (13 %). Die häufigste schwerwiegende unerwünschte Wirkung war Epistaxis. [...]

Blutungen

CABLIVI erhöht das Blutungsrisiko. In klinischen Studien wurden bei 1% der Patienten jeweils schwer- wiegende Blutungen unabhängig von der Behandlungsdauer wie Epistaxis, Zahnfleischblutungen, oberer Gastrointestinaltrakt-Blutungen und Metrorrhagie berichtet. Insgesamt traten bei 58% der Patienten unter CABLIVI Blutungen auf gegenüber 43% der Patienten unter Placebo. [...]

In Studie 1 (Phase III) wurden insgesamt 571 therapieassoziierte UAW bei 69 Patienten (97,2%) in der Caplacizumab-Gruppe vs. 532 bei 71 Patienten (97,3%) in der Placebo-Gruppe berichtet. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer UAW war unter Caplacizumab (101 Ereignisse bei 41 Patienten [57,7%]) höher als in der Placebogruppe (64 Ereignisse bei 32 Patienten [43,8%]). Blutungsbedingte Ereignisse wurden für 49 Patienten (69,0%) im Caplacizumab-Arm und 49 Patienten (67,1%) im Placebo-Arm berichtet. Diese Ereignisse waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer, und die Mehrheit erforderte keine therapeutische Intervention. Das häufigste unerwünschte Ereignis war die Schleimhautblutung, die bei 65 % der Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und bei 48 % in der Placebogruppe beobachtet wurde.

Medizinische Leitlinien

Scully et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):323-35

- Plasmapherese: wird als Hauptstütze in der Therapie der TIP empfohlen
- Glukokortikoide: Intravenous daily methylprednisolone (e.g. 1 g/d for three consecutive days -adult dose) or high dose oral prednisolone (e.g. 1 mg/kg/d) should be considered (1 B).
- Rituximab:
 - In acute idiopathic TTP with neurological/cardiac pathology, which are associated with a high mortality, rituximab should be considered on admission, in conjunction with PEX and steroids (1B).
 - Patients with refractory or relapsing immune-mediated TTP should be offered rituximab (1B).
- Ciclosporin A (CSA): CSA may be considered as second line therapy in patients with acute or chronic relapsing acquired TIP (1 C).

Matsumoto Met al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. Int J Hematol. 2017 Jul;106(1):3-15.

- Plasmapherese: Etablierte Therapie der TTP
- Glukokortikoide (1B): Methylprednisolon oder Prednisolon, Umstellung auf orale Therapie möglich
- Thrombozytenaggregationshemmer (2B): falls Thrombozytenzahl >50'000/ μ L, Aspirin oral 81-100mg/d
- Rituximab (1B): bei refraktärer TIP oder frühem Rückfall (375mg/m² 1x/Woche während 4 Wochen)
- Cyclophosphamid (2B): bei refraktärer TTP oder frühem Rückfall (500mg Einmaldosis)
- Vincristin (2B): bei refraktärer TTP oder frühem Rückfall (1 mg Einmaldosis)
- Ciclosporin: bei refraktärer TTP oder frühem Rückfall (4 mg/kg/d aufgeteilt in zwei Tagesdosen, Kontrolle der Blutspiegel soll: 100-200ng/ml)

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die Plasmapherese ist die Hauptstütze in der Therapie der TTP und konnte die Mortalität von 90% auf 10-20% senken (Scully et al. 2012). CABLIVI ist die bisher einzige spezifische Arzneimitteltherapie für aTTP. CABLIVI wurde in den klinischen Studien gut vertragen, die Blutungsereignisse waren gegenüber Placebo leicht erhöht, was entsprechend Wirkmechanismus zu erwarten ist. In den klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie mit CABLIVI die Zeit der Plasmapherese verkürzt werden kann.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

CABLIVI hat einen Wirkmechanismus, der die immunologische Grunderkrankung nicht verändert.

CABLIVI reduziert nur (einen Teil) der Auswirkungen der Grunderkrankung, indem es thromboembolische Prozesse und Thrombopenie verringert. Während die Plasmapherese die Antikörper gegen ADAMTS13 eliminiert und ADAMTS13 supplementiert, verhindert CABLIVI die Interaktion von vWF (-multimers) mit Thrombozyten. Eine kausale Therapie gegen die Grunderkrankung wird mit Kortikosteroiden und anderen das Immunsystem hemmende Therapien erreicht. Für CABLIVI erkennt das BAG zwar einen Nutzen auf untersuchte Endpunkte (die Zeit bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl), es fehlen jedoch signifikante Langzeitdaten (Mortalität). Das BAG sieht den Vorteil von CABLIVI in der akuten Phase der aTTP, die Autoimmunerkrankung wird jedoch mit CABLIVI nicht geheilt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des bestehenden medizinischen Bedarfs ist das BAG bereit, trotz der fehlenden Daten zur Mortalität die Wirksamkeit befristet als erfüllt zu erachten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen in Abhängigkeit zur Wirtschaftlichkeit und der Limitierung befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

CABLIVI ist in einer Packung zu 10mg als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung plus Fertigspritze mit Lösungsmittel verfügbar. Die tägliche Dosierung beträgt 10mg, die erste Verabreichung erfolgt intravenös, danach wird CABLIVI täglich während der Plasmapherese und 30 weitere Tage nach der letzten Plasmapherese subcutan verabreicht. Wenn am Ende dieses Zeitraums Anzeichen einer noch vorhandenen immunologischen Erkrankung vorliegen, wird empfohlen, das Immunsuppressionsregime zu optimieren und die tägliche subkutane Gabe von 10 mg Caplacizumab fortzusetzen, bis die Anzeichen der immunologischen Grunderkrankung abgeklungen sind (z. B. dauerhafte Normalisierung des ADAMTS13-Aktivitätsniveaus). Im klinischen Entwicklungsprogramm wurde Caplacizumab täglich bis zu 65 Tage lang verabreicht. Mit der Einzelpackung und der Fixdosis kommt es zu keinem Verwurf.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA assessment report 28. Juni 2018:

Despite the shortcomings associated with the conduct of the phase II study it was considered that proof-of-concept has been shown. However, the observation of equal numbers of exacerbation/relapse at the 1-month follow-up of that study clearly indicates that the optimal use of the drug was not yet established and the limited data on risk-adapted treatment, longer-term treatment and re-treatment upon relapse available so far did not allow firm optimised treatment recommendations. Further, robust data supporting faster resolution of organ damage secondary to microthrombi was largely lacking.

With the submission of the final CSR for the ALX0681-C301 study most of these uncertainties have been addressed. While the allowance of disease activity-guided adaptation of immunosuppression and the possibility for treatment extension were part of the protocol and clearly diminished the risk for recurrence of TTP during the study period in the caplacizumab arm, uncertainties still remain regarding treatment of longer duration than investigated in the study (see RMP).

Further, no data on re-treatment is currently available but this will be addressed in the ongoing ALX0681-C302 study (please see RMP).

The provided efficacy data is deemed sufficient to support a benefit/risk estimation for caplacizumab as adjunct to PE and immunosuppressive therapy in the treatment of adults experiencing an episode of aTTP.

In order to evaluate the long-term efficacy and safety of caplacizumab and the safety and efficacy of repeated use of caplacizumab in the treatment of adults experiencing an episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP), the applicant should submit the results of a phase 1/IIb study (ALX0681-C302).

FDA Review 2. Mai 2019:

From a clinical perspective the key benefit of caplacizumab for treatment of adult patients with aTTP, in combination with plasma exchange and immunosuppressive therapy is demonstrated that by the important secondary endpoints of the HERCULES study, i.e., the proportion of patients with

aTTP related death, recurrence of aTTP or at least one treatment-emergent major thromboembolic event was significantly lower among in the caplacizumab treatment arm compared to the placebo treatment arm 9/72 (13%) patients in the caplacizumab group compared to 36/73 (49%) patients in the placebo group) ($p < 0.0001$). Also, the proportion of patients with a recurrence of aTTP in the overall study period was significantly lower in the caplacizumab group (9/72 (13%) patients) compared to the placebo group (28/733 (38%) patients) ($p < 0.001$)).

Beurteilung ausländischer Institute

GB-A Tragende Gründe 22. März 2019

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression wie folgt bewertet:

Für Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura leiden, liegt für Caplacizumab in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Bei einer Exazerbation während der Behandlungsphase oder einem Rückfall während der Therapieverlängerung gehen die Patienten in die Open-Label-Phase der Studie über, in welcher sie mit der Intervention Caplacizumab behandelt werden, unabhängig davon, in welche Studiengruppe sie randomisiert wurden. In der Open-Label-Phase haben 28 Patienten Caplacizumab erhalten (2 Patienten aus dem Caplacizumab-Arm und 26 Patienten aus dem Placeboarm). Alle Patienten werden entsprechend der ursprünglichen Zuordnung in der ITT-Population bzw. der Sicherheitspopulation ausgewertet.

Durch den Wechsel auf Caplacizumab werden die Ergebnisse für diesen sowie alle nachgeschalteten Auswertungszeiträume verzerrt. Dies betrifft die Open-Label-Phase, die Nachbeobachtungsphase so- wie auch Auswertungen über die gesamte Studiendauer. Diese Unsicherheit muss daher bei Betrachtung der Ergebnisse über die gesamte Studiendauer berücksichtigt werden. Die Dauer der doppelblinden und damit am wenigsten verzerrten Behandlungsphase ist jedoch mit einer medianen Behandlungsdauer von 35 Tagen für den Interventionsarm bzw. 23 Tagen für die Vergleichsgruppe sehr kurz, sodass Ergebnisse über die gesamte Studiendauer für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Um die eindeutige Zuordnung der Daten zum Sicherheitsprofil zu den beiden Behandlungsarmen sicherzustellen, wurde für die Kategorie Nebenwirkungen vornehmlich die doppelblinde Behandlungsphase für die Nutzenbewertung herangezogen. Nach Eintritt in die Open-Label-Phase, mit der daraus folgenden Gabe von Caplacizumab für die vorher im Placeboarm befindlichen Patienten, wäre eine Auswertung der Patienten unter Berücksichtigung der jeweils erhaltenen Studienmedikation («as treated») gegenüber der Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation zu bevorzugen. Entsprechende Analysen wurden nicht vorgelegt.

Derzeit läuft die einarmige prospektive Folgestudie Post-HERCULES (ALX0681-C302) zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Caplacizumab für Patienten, die die Studie HER- CULES abgeschlossen haben.

NICE 16. Dezember 2020

1 Recommendations

1.1Caplacizumab with plasma exchange and immunosuppression is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating an acute episode of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in adults, and in young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg. Treatment should be started and supervised by physicians experienced in managing thrombotic microangiopathies. It is recommended only if the company provides caplacizumab according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

Standard care for an acute episode of acquired TTP includes plasma exchange and immunosuppressant medicines. Trial results show that, compared with standard care alone, caplacizumab plus standard care reduces:

- the time it takes to bring platelet levels back to normal
- the number of plasma exchange treatments needed
- time in hospital and intensive care.

Adding caplacizumab likely reduces the long-term complications of acquired TTP and risk of death around the time of an acute episode, but it is unclear by how much. This is because the trial results do not address whether adding caplacizumab improves either length or quality of life in the long term after people stop taking the drug. Also, there are limited reported data on the long-term complications of acquired TTP after an acute episode.

However, the assumptions in the economic modelling are plausible. Also, there are potential benefits with caplacizumab that are not included in the cost-effectiveness estimates. Overall, the estimates are within the range normally considered a cost-effective use of NHS resources. So, caplacizumab is recommended for treating acute acquired TTP.

Medizinischer Bedarf

Die aTTP geht mit einer Akutmortalität von 10-20% einher, mit überwiegender Mehrheit der Todesfälle innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Diagnose. Es kann zu schweren Komplikationen im Gehirn (z.B. Schlaganfall) sowie zu Herz- und Nierenschäden kommen, was mit einer verminderten Lebenserwartung und Lebensqualität einhergeht. Patienten mit aTTP benötigen eine sofortige, spezifische Behandlung, die die Bildung pathologischer Mikrothrombosen so schnell wie möglich stoppt, um eine frühe Mortalität oder thrombotische Komplikationen zu verhindern. Die Verhinderung der Mikrothrombenbildung sowie die Eliminierung der Auto-Antikörpern gegen ADAMTS13 hat oberste Priorität. Im Allgemeinen empfehlen die internationalen Konsensrichtlinien für die Behandlung von aTTP für alle Patienten die Initiierung des Plasmaaustauschs unmittelbar nach Diagnose und eine immunsuppressive Therapie. Die zusätzliche, spezifische Behandlungsoption CABLIVI kann dazu beitragen, die Therapie zu optimieren.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Es besteht ein medizinischer Bedarf. Der Platz in der Therapie soll durch die Limitierung definiert werden. Das Verhältnis zwischen dem Mehrnutzen und den anfallenden Kosten zu Lasten der Sozialversicherung ist unklar, es fehlt eine Kosten-Nutzen-Analyse für die Schweiz. Ausländische Behörden erachten den Zusatznutzen vs. Therapiekosten als nicht gerechtfertigt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 10mg, 1 Durchstechfl und Fertigspritze	Fr. 3'681.63	Fr. 4'020.40

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.12.2027

„CABLIVI wird vergütet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression.

Die Behandlung mit CABLIVI hat bis zu einem ADAMTS13 Aktivitäts-Schwellenwert von mindestens 20% mit einem bestätigten Aufwärtstrend (bestimmt anhand von 2 Messungen aus dem gleichen Labor) zu erfolgen. Anschliessend erfolgt keine Vergütung mehr.

Die Sanofi-Aventis (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung CABLIVI einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem

Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt.

Erfolgt die Therapie bis zu einem ADAMTS13 Aktivitäts-Schwellenwert von mindestens 20% und nach Absetzen der Therapie tritt innerhalb eines Monats ein Rezidiv auf, erstattet Sanofi-Aventis (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung CABLIVI einen festgelegten höheren Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer auch die Höhe dieser Rückerstattung bekannt.

Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen. Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20955.01. „,

- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung CABLIVI bekannt. Das BAG gibt diese Informationen zudem dem BSV und der ZAS bezüglich Arzneimittel der Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) bekannt. Diese Informationen sind ist auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Sanofi-Aventis (Schweiz) AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.3.6 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung bis zum 5.T 2027 der EAK ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von CABLIVI ab dem 01. Januar 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.
 - Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind die effektiven Patientenzahlen anzugeben. Zudem hat die Sanofi-Aventis (Schweiz) AG Angaben zur Therapiedauer beendeter und laufender Therapien sowie zur Anzahl Rezidive innerhalb einem Monat nach Therapiestopp mit CABLIVI zu machen. Die Angaben der ZulassungsinhaberIn unter 2.3.5 Wirtschaftlichkeit zu diesem Punkt werden überprüft und allfällige Anpassungen oder Auflagen für eine weitere SL-Listung geprüft. Das vertrauliche Preismodell wird allenfalls aufgehoben, wenn die Angaben dazu unter 2.3.5. nicht belegt werden können resp. der Abstand zum gelisteten Preis nicht mehr mind. 25% entspricht.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2027.