

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Caplacizumab (Cablivi[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische
Purpura (aTTP)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
Begriffsdefinition	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	37
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	45
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	83
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCTs und Metaanalyse.....	84
4.3.1.3.2 Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität – RCTs.....	88
4.3.1.3.3 Endpunkt Exazerbation – RCTs.....	92
4.3.1.3.4 Endpunkt Rückfall – RCTs.....	95
4.3.1.3.5 Endpunkt Therapierefraktärität – RCTs.....	98

4.3.1.3.6	Endpunkt Thromboembolische Ereignisse – RCTs	102
4.3.1.3.7	Endpunkt Hospitalisierung – RCTs	107
4.3.1.3.8	Endpunkt Tage auf der Intensivstation (ITS) – RCTs	109
4.3.1.3.9	Endpunkte zur Sicherheit – RCTs.....	112
4.3.1.3.10	Subgruppenanalysen – RCT.....	146
4.3.1.3.11	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	193
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	202
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	202
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	202
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	203
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	203
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	203
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	206
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	206
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	206
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	207
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	207
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	207
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	209
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	210
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	210
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	211
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	211
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	211
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	219
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	229
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	229
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	229
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	229
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	230
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	230
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	231
4.7	Referenzliste.....	235
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		241
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		244

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	247
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	250
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	252
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	298

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Definition der Studienzeitpunkte in TITAN und HERCULES	21
Tabelle 4-2: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (ITT Population).....	31
Tabelle 4-3: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	32
Tabelle 4-4: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	33
Tabelle 4-5: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 4-6: Ein und Ausschlusskriterien	40
Tabelle 4-7: Heterogenitätsanalyse zwischen der TITAN und HERCULES Studien	57
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität.....	85
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-20: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Gesamtmortalität (während der einfachblinden/doppelblinden Behandlungsphase) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population).....	88
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes aTTP-bezogene Mortalität	88
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-24: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität (während der einfachblinden/doppelblinden Behandlungsphase) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)	91
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Exazerbation	92
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Exazerbation in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Exazerbation aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-28: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Exazerbation (während der einfachblinden/doppelblinden Behandlungsphase) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)	94
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes Rückfall	95
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rückfall in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Rückfall aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-32: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Rückfall (während eines 30 tägigen Nachbeobachtungszeitraums) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)	98
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Therapierefraktärität	98
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapierefraktärität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Therapierefraktärität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-36: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Therapierefraktärität aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)	102
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt Thromboembolische Ereignisse>	102
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im DB/SB Zeitraum	104
Tabelle 4-40: Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in der Phase II TITAN Studie (post-hoc Analyse)	105
Tabelle 4-41: Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in der HERCULES Studie.	106
Tabelle 4-42: Übersicht schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	107
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunktes Hospitalisierung	107
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Hospitalisierung> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes Tage auf der ITS	109
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tage auf der ITS in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Tage auf der ITS aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-49: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit.....	112
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Sicherheit in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-51: Studienmedikationsexposition / Placeboexposition in der TITAN Studie	114
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in der TITAN Studie – SB-Behandlungszeitraum.....	116
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum	118
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad (Safety Population) in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum.....	119
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der schweren unerwünschten Ereignisse (Safety Population) in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum.....	119
Tabelle 4-56: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse TITAN Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse in der SB Studienzeitraum (Safety Population)	122
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) nach SOC (System Organ Class) und preferred Terms (PT) (Safety Population) in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum.....	123
Tabelle 4-58: Studienmedikationsexposition / Placeboexposition in der HERCULES Studie.....	125
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (Safety Population) in der HERCULES Studie – DB-Behandlungszeitraum	127
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der UE während des Gesamtstudienzeitraums (Safety Population) in der HERCULES Studie	128
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse während der open-Label Caplacizumab Behandlung sowie für die gesamte Caplacizumab Gruppe (Safety Population) in der HERCULES Studie	129
Tabelle 4-62: UE >5% (in mindestens einem Studienarm) während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen in der HERCULES Studie.....	130
Tabelle 4-63: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse HERCULES Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB Studienzeitraum (Safety Population)	133

Tabelle 4-64: SUE pro Behandlungsgruppe während der gesamten Studienperiode (Safety Population) in der HERCULES Studie	136
Tabelle 4-65: Blutungs UEs (SMQ) während der gesamten Studienperiode für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie.....	137
Tabelle 4-66: Blutungs-SUEs während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie.....	139
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse in der DB/SB Studienperiode (Safety Population) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	141
Tabelle 4-68: UEs mit einer Inzidenz von > 5% nach SOC und PT in der DB/SB Studienperiode (Safety Population) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	143
Tabelle 4-69: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse Meta-Analyse (gepoolte Analyse) – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB/SB Studienzeitraum (Safety Population).....	145
Tabelle 4-70: Proportion an Patienten mit Exazerbationen innerhalb der ersten 30 Tage nach der initialen PA Therapie (ITT Population) in der TITAN Studie	148
Tabelle 4-71: Proportion an Patienten mit einem Rückfall (ITT Population) in der TITAN Studie (bis zu 12 Monate Follow-up).....	150
Tabelle 4-72: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte gemäß des Schweregrads der Erkrankung zu Beginn der HERCULES Studie (ITT Population)*	156
Tabelle 4-73: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach der vorherigen TTP Episode (ITT Population) in der HERCULES Studie*	157
Tabelle 4-74: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach ADAMTS13 Aktivitäten bei Studienbeginn (ITT Population) in der HERCULES Studie* .	158
Tabelle 4-75: UEs bei mindestens 5% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitspopulation) in der HERCULES Studie	159
Tabelle 4-76: SUEs bei Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie	161
Tabelle 4-77: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitsbevölkerung) in der HERCULES Studie.....	164
Tabelle 4-78: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit oder ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie.....	166
Tabelle 4-79: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem behandlungsbedingten schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Altersgruppen (ITT-Analyseset)	168
Tabelle 4-80: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Geschlecht (ITT-Analyseset)	169

Tabelle 4-81: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Rasse (ITT-Analyseset).....	170
Tabelle 4-82: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem behandlungsbedingten schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Region (ITT-Analyseset).....	171
Tabelle 4-83: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario A (ITT ohne RTX-Patienten).....	173
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Szenario A (ITT ohne RTX-Patienten) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, Gesamtstudienzeitraum.....	174
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Szenario A (ITT ohne RTX-Patienten) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, SB/DB Studienzeitraum.....	175
Tabelle 4-86: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario B (SA ohne RTX-Patienten).....	176
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Szenario A (SA ohne RTX-Patienten) – Sicherheitsanalyse, Safetypopulation.....	177
Tabelle 4-88: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario B (ITT ohne RTX als Fronttherapie).....	179
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Szenario B (ITT ohne RTX Frontline Therapie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, Gesamtstudienzeitraum.....	180
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Szenario B (ITT ohne RTX Frontline Therapie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, DB/SB Studienzeitraum.....	181
Tabelle 4-91: Patientencharakteristika für die Sicherheitsanalyse bei Szenario B (SA ohne RTX als Fronttherapie).....	182
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Szenario B (SA ohne RTX Fronttherapie) – Sicherheitsanalyse, Safetypopulation.....	183
Tabelle 4-93: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario C (ITT ohne RTX als Begleittherapie während der Studie). 185	
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Szenario C (ITT ohne RTX als Begleittherapie während der Studie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, Gesamtstudienzeitraum.....	186
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Szenario C (ITT ohne RTX als Begleittherapie während der Studie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, DB/SB Studienzeitraum.....	187
Tabelle 4-96: Patientencharakteristika für die Sicherheitsanalyse bei Szenario C (SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie).....	188
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Szenario B (SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie) – Sicherheitsanalyse, Safetypopulation.....	189
Tabelle 4-98: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US Standorte.....	191
Tabelle 4-99: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US & türkischen Standorte.....	192

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	204
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	204
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	205
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	207
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	208
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
Tabelle 4-108: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	210
Tabelle 4-110: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (ITT Population).....	222
Tabelle 4-111: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	223
Tabelle 4-112: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	224
Tabelle 4-113: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	225
Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	229
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <TITAN>.....	252
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <HERCULES>.....	274
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <TITAN>	299
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <HERCULES>.....	315

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-2: Überblick Studiendesign der Phase II RCT TITAN (oben) und HERCULES (unten).....	79
Abbildung 4-3: Zeit bis zur ersten Exazerbation (ITT Population) in der TITAN Studie.....	149
Abbildung 4-4: Zeit bis zum ersten Rückfall (ITT Population) in der TITAN Studie	151
Abbildung 4-5: Zeit bis zur ersten Exazerbation / Rückfall (ITT Population) in der TITAN Studie.....	152
Abbildung 4-6: Evaluation der ADAMTS-13 Aktivität aus der TITAN Studie in Caplacizumab (links) und Placebo (rechts) Patienten.....	153
Abbildung 4-7: Patientenfluß in TITAN gemäß CONSORT.....	272
Abbildung 4-8: Studiendesign TITAN: Systematischer Überblick der Vorbehandlung, Behandlung und Follow-Up Phase.....	273
Abbildung 4-9: Patientenfluß in HERCULES gemäß CONSORT	296
Abbildung 4-10: Überblick über das HERCULES Studiendesign.....	297

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug antibody
ADAMTS13	A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-type -1-motif, member 13
(a)HUS	(Atypisches) Hämolytisch Urämisches Syndrom
ALP	Alkalinphosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
(a)TTP	(erworbene) thrombotische thrombozytopenische Purpura [(acquired) thrombotic thrombocytopenic purpura; Moschcowitz-Syndrom]
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DB	Doppelblind
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOAC	Direktes orales Antikoagulants
DSMB	Data and safety monitoring board
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Ethikkommission
EKG	Elektrokardiogram
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
GCS	Glasgow Koma Skala
GPIb	Glycoprotein Ib

Abkürzung	Bedeutung
HERCULES	ALX0681-C301 - Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - NCT02553317
HR	Hazard ratio
i.v.	Intravenös
ICF	Patienteneinverständniserklärung
ICH	International Conference on Harmonisation
ID	Identifikation
IEC	Unabhängige Ethikkommission
ITS	Intensivstation
ITT	Intention-To-Treat
IU	Internationale Einheiten
IWRS/IVRS	Interaktives Web/Sprachsystem
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDH	Laktatdehydrogenase
mADA	Modifizierte anti-drug Antikörper
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modifizierte Intention-To-Treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.a.	nicht anwendbar
n.s.	nicht signifikant
OL	Open-label
OR	Odds Ratio
PA	Plasmaaustausch
PD	Pharmakodynamik
Peto OR	Peto Odds Ratio
PIP	Pediatric Investigation Plan
PK	Pharmakokinetik
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Term

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RICO	Ristoketin Kofaktor Aktivität
RNA/RNS	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
RTX	Rituximab
s.c.	Subkutan
SA	Safety
SAP	Statistischer Analyseplan
SB	Einfachblind (Singleblind)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMMSE	Standardized mini mental state examination
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TITAN	ALX-0681-2.1/10 - Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - NCT01151423
TPM	Gesamt Personen-Monate (Total Person Months)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normgrenze (upper limit of normal)
ULvWF	ultralanger von Willebrand Faktor
vWF	von Willebrand Faktor
vWF:Ag	von Willebrand Faktor Antigen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Begriffsdefinition

Begriff	Definition
Mikrovaskuläre Thromben (Mikro-Thromben)	Bei der aTTP bilden sich durch die pathologische Bindung von Thrombozyten an ULvWF-Multimere Thromben. Diese Thrombusbildung spielt sich bei der aTTP hauptsächlich in den kleinen Gefäßen, Arteriolen und Kapillaren, ab, weshalb man von ‚mikrovaskulären Thromben‘ spricht. Durch das enge Lumen der kleinen Gefäße sind die hierbei gebildeten Thromben entsprechend klein und dünn. Dies beschreibt der Begriff ‚Mikrothromben‘. Da für die Pathophysiologie der Verschluss der kleinen Gefäße und damit verbunden die Schädigungen des nachgeschalteten Gewebes von entscheidender Bedeutung sind, verwenden wir im weiteren Dokument primär ‚mikrovaskuläre Thromben‘.
Placebo (-Arm)	Placebo wird in den randomisierten-kontrollierten Studien, TITAN und HERCULES, in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“).
Caplacizumab(-Arm)	Caplacizumab wird in den randomisierten-kontrollierten Studien TITAN und HERCULES, in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“).
Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	Der Nachbeobachtungszeitraum in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde keine formale Metaanalyse (inklusive Heterogenitätstest) durchgeführt. Es wurden aber gepoolte Analysen für die relevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt. Dazu wurden die individuellen Patientendaten der beiden RCTs zusammengeführt und um eine Vergleichbarkeit der Studienbeobachtungszeiträume zu gewährleisten, wurde der Nachbeobachtungszeitraum in beiden RCTs auf 30 Tage beschränkt. Die Ergebnisse dieser gepoolten Analyse werden im vorliegenden Dokument dennoch vereinfachend als ‚Meta-Analyse‘ bezeichnet.

Begriff	Definition
(aTTP) Inzidenz / Prävalenz	<p>Unter der Inzidenz wird die Häufigkeit der akuten aTTP Episoden verstanden. Die Inzidenz enthält somit akute aTTP Ersterkrankungen und akute aTTP Rezidive. Daher lässt sich für die Inzidenz die Anzahl der Patienten nicht eindeutig ableiten, da Rezidive zwar vorwiegend bei Patienten zu erwarten sind, die vor dem Bezugsjahr an einer aTTP erkrankt waren, aber potentiell auch bei Patienten auftreten könnten, die innerhalb des Bezugsjahres bereits eine Neuerkrankung aufgewiesen haben. Daher wird im vorliegenden Dokument die Fallzahl als Patientenzahl interpretiert.</p> <p>Unter Prävalenz versteht man die Anzahl der Patienten, die jemals eine aTTP Episode erlitten haben, und somit in Zukunft möglicherweise ein Rezidiv einer akuten aTTP Episode erleiden können. Da Caplacizumab indiziert ist für die Behandlungen akuter aTTP Episoden ist die Inzidenz (Summe der aTTP Ersterkrankungen und akute aTTP Rezidive) die zur Abschätzung der Fallzahl maßgebliche epidemiologische Kennzahl.</p>
(aTTP) Rezidiv	<p>Beschreibt eine wiederkehrende akute Episode der aTTP – in den Caplacizumab RCTs werden diese Rezidive nach dem Zeitraum ihres Auftretens unterteilt in Exazerbationen und Rückfälle (siehe unten).</p> <p>Da dieses Rezidiv-Ereignis immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>
(aTTP) Exazerbation	<p>Exazerbation ist definiert als Rezidiv der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs, das eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert (<u>TITAN</u> und <u>HERCULES</u>).</p> <p>Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>
(aTTP) Rückfall	<p>TITAN: Rückfall einer aTTP ist definiert als ein de-novo-Ereignis einer aTTP, das später als 30 Tage nach dem letzten täglichen Plasmaaustausch aufgetreten ist (bis zu maximal 12 Monaten Nachbeobachtung)</p> <p>HERCULES: Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen täglichen post-PA-Periode auftritt und eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.</p> <p>Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist, wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>

Begriff	Definition
(aTTP) Therapie-refraktärität	<p>Die (aTTP) Therapierefraktärität beschreibt das nicht-ansprechen des Patienten auf die therapeutischen Maßnahmen; dafür existieren verschiedene Definitionen von denen die folgenden in HERCULES und TITAN untersucht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benhamou-Definition: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ (definierter Endpunkt in HERCULES, nachträglich untersucht in TITAN) • Scully-Definition: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhohetem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ (nachträglich untersucht in HERCULES und TITAN da diese Consensus-Definition zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht publiziert war) <p>Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöheten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.</p>
Sicherheit	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 30 Tage (treatment-emergent adverse events).</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 16.1 in TITAN und Version 20.0 in HERCULES) kodiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge, UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten sowie UE von besonderem Interesse (UEBI) aufgeführt.</p>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ist für Caplacizumab, zur Behandlung einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP) bei Erwachsenen, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils besten verfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß §5 AM-NutzenV (1) quantifizieren?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden die beiden verfügbaren und relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) TITAN (ALX-0681-2.1/10) (2, 3) und HERCULES (ALX0681-C301) (4, 5) für das Orphan Drug Caplacizumab herangezogen. Des Weiteren wurden alle klinischen Studien, in welchen Caplacizumab Anwendung fand, basierend auf einer systematischen Literatursuche, identifiziert und aufgenommen. Ferner wurde eine Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), [EU Clinical Trials Register](https://www.clinicaltrialsregister.eu/) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal](http://apps.who.int/trialsearch/) (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>), sowie der Studienergebnisdatenbank [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) (<http://www.clinicalstudyresults.org/>) durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien, entsprechend der angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Caplacizumab wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Erwachsene Patienten mit einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP).
- Intervention: Caplacizumab / ALX0681
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Caplacizumab nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (6)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 31.08.2018 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. G-BA Beratungsprotokoll (7), G-BA Verfahrensordnung (8), SGB V (6)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (8)).

- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte klinische Studie(n)
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

Zur Darstellung der Konsistenz der Therapieeffekte wurde auf Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen auf Basis der Einzelstudien zurückgegriffen.

Grundlage der Bewertung von Caplacizumab im vorliegenden Dossier sind die beiden randomisierten kontrollierten Studien TITAN (2, 3, 9-11) und HERCULES (4, 5, 12).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung über Evidenz aus zwei randomisierten, kontrollierten Studien verfügt.

Durch das Vorliegen der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden RCTs ist die vorliegende Evidenz die höchste gemäß der Verfo des G-BA, mit einem Evidenzgrad Ia (systematische Übersichtsarbeiten von mindestens zwei Studien der Evidenzstufe Ib).

TITAN war eine randomisierte, einfachblinde (SB) (Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert), placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Die Studienpopulation bestand aus symptomatischen Erwachsenen mit akuten Episoden der erworbenen TTP, die eine Behandlung mit Plasmaaustausch erforderten.

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die die Einleitung einer täglichen Plasmaaustausch-Behandlung erforderte. In HERCULES wurden im Falle einer Exazerbation während der Doppelblindphase (DB) die Patienten auf eine offene (OL)-Behandlung mit Caplacizumab umgestellt.

In beiden Studien wurden Caplacizumab und Placebo in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“). Dabei wurde Caplacizumab oder Placebo während des täglichen Plasmaaustauschs und für einen anschließenden 30 Tage Zeitraum verabreicht (DB/SB Zeitraum).

Der Nachbeobachtungszeitraum in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde zur Durchführung der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der Nachbeobachtungszeitraum auf einheitliche 30 Tage angepasst – und bei der gemeinsamen Darstellung von HERCULES und TITAN werden die Ergebnisse dieses vereinheitlichten Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen berichtet.

Caplacizumab zeigt ein gutes Nebenwirkungsprofil, mit mukokutanen Blutungen als der am häufigsten berichteten Nebenwirkung; dies steht im Einklang mit seinem Wirkmechanismus.

Die beiden RCTs TITAN und HERCULES waren ähnlich im Design. Die wichtigsten Unterschiede waren, dass in HERCULES...

1. Die Studie doppelblind war (während TITAN einfachblind war).
2. Alle Patienten einen vorherigen Plasmaaustausch vor der Randomisierung haben mussten.
3. Für die Plasmaaustausch- und Kortikosteroidtherapie ein Behandlungsstandard definiert wurde (während in TITAN keine Protokollanweisungen bezüglich des Standardstandards für die Versorgung vorlagen).
4. Im Falle eines Nachweises einer persistierenden immunologischen Grunderkrankung wurde eine Verlängerung der Behandlung über die 30 Tage nach Ende der täglichen PA-Periode hinaus durchgeführt maximal 4x 7 Tage Verlängerung möglich).

5. Im Falle eines Rezidivs während der Doppelblindphase (DB) die Patienten auf eine offene (OL)-Behandlung mit Caplacizumab umgestellt wurden, während die Verblindung für die anfängliche Behandlungszuteilung beibehalten wurde.
6. ein unabhängiges Komitee zur Bewertung von (unerwünschten) Ereignissen eingesetzt wurde

Die verschiedenen Studienzeitpunkte sind dabei wie folgt definiert (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Definition der Studienzeitpunkte in TITAN und HERCULES

Studienzeitpunkt	Definition
Screening-Zeitraum	Zeitraum von der Unterzeichnung der Patienteneinwilligung bis zur Randomisierung
Behandlungszeitraum DB: Doppelblind (in HERCULES) SB: Einzelblind (in TITAN)	Abdeckung der täglichen PA-Periode (variable Dauer) und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode (so genannte doppelblinde (DB) / einfachblinde (SB) Behandlungsphase). In HERCULES war 4 mal eine Verlängerung um jeweils 7 Tage, d.h. von maximal 28 Tagen, möglich
Open-label	Falls eine Exazerbation während der 30-tägigen Behandlungsperiode oder ein Rückfall während der Behandlungserweiterungsperiode (erste Exazerbation oder Rückfall) auftraten, erhielten die Patienten open-label Caplacizumab zusammen mit einer Wiederaufnahme der täglichen PA und einer optimierten immunsuppressiven Behandlung. Der Behandlungsplan und der Besuchsplan (Visitenplan) von Caplacizumab waren dieselben wie für die erste medikamentöse Behandlungsphase (die die tägliche PA [variable Dauer] und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode abdeckte) und die mögliche Behandlungsverlängerungsdauer.
Nachbeobachtungszeitraum	Studienzeitraum ohne Studienmedikation: Follow-up-Besuche wurden 7 und 28 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation durchgeführt werden.
Gesamtstudienzeitraum	Studienzeitraum ab Einschluss des Patienten bis zum Ende der Studie (inkl. open-label Zeitraum)

TITAN (ALX-0681-2.1/10) (2, 3)

TITAN war eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit

Immunsuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab. Dabei konnte die protektive Wirkung der Behandlung mit Caplacizumab bei Patienten mit einer akuten aTTP-Episode gezeigt werden.

- Exazerbationen der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der ersten täglichen Plasmaaustauschbehandlung traten bei weniger Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe (3 Patienten) auf, als in der Placebo-Gruppe (11 Patienten). Das Relative Risiko liegt bei 0,30 (95% KI: 0,09; 0,97; $p = 0,045$).

Das Auftreten refraktärer aTTP wurde post-hoc anhand von verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert, die folgenden Definitionen wurden analog zur HERCULES Studie dargestellt:

- „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und $LDH > ULN$ “ [Benhamou-Definition, (13)] oder
- „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (14)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 7,7% (Scully-Definition) und 10,3% (Benhamou-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,14 (95%KI: 0,02; 1,00; $p=0,050$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,14 (95%KI: 0,01; 1,38; $p=0,092$).

Des Weiteren wurde in einer Post-hoc-Analyse der TITAN Studie der Einfluss der Behandlung mit Caplacizumab auf die Inzidenz von klinisch relevanten thromboembolischen Ereignissen untersucht, die während der medikamentösen Behandlungsphase der Studie auftraten. Die standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) für "embolische und thrombotische Ereignisse" wurde verwendet, um das Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen unerwünschten Ereignissen (UEs) während der Behandlungsphase zu bestimmen. Nach einer medizinischen Überprüfung der von der SMQ definierten Ereignisse wurden insgesamt 18 schwerwiegende thromboembolische Ereignisse identifiziert. Insgesamt erkrankten 11,4% der mit Caplacizumab behandelten Patienten im Vergleich zu 37,8% der mit Placebo behandelten Patienten während der Behandlungsdauer an einem oder mehreren schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen.

Für die Behandlung mit Caplacizumab wurden in dieser Studie keine unerwarteten Sicherheitsprobleme festgestellt. Die Ergebnisse lagen im erwartbaren Rahmen einer aTTP Population.

Kein Patient in der Caplacizumab Behandlungsgruppe starb während der Behandlungsphase der Studie. Zwei Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe verstarben. Ein Todesfall wurde nachträglich dem Behandlungszeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Placebo Behandlung führte, und ein Todesfall wurde dem Follow-up Zeitraum zugeordnet. Ein Patient verstarb auf Grund schwerer refraktärer TTP und ein Patient an einer aTTP-assoziierten Hirnblutung, wobei nur derjenige Patient mit der aTTP-assoziierten Hirnblutung als aTTP assoziierter Todesfall gewertet wurde, da lediglich hier vom Studienarzt die aTTP-Assoziation im CRF bestätigt wurde.

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 97,1% (n=34 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 94,6% (n=35 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,03; 95%KI: 0,93; 1,13; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 34,3% (n=12 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 40,5% (n=15 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,85; 95%KI: 0,46; 1,54; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 2,6% (n=1 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,00; 7,21; p=0,330). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 54,3% (n=19 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 35,1% (n=13 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,55; 95%KI: 0,91; 2,63; p=0,110). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 5,7% (n=2 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,4% (n=2 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,072; 15,6; p=1,000]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 8,6% (n=3 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 8,1% (n=3 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,23; 4,89; p=0,943]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 57,1% (n=20 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 13,5% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 4,23 [95%KI: 1,78; 10,03; p=0,0011]). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 11,4% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 0% (n=0 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 8,57 [95%KI: 1,15; 63,52]; p=0,0356).

HERCULES (ALX0681-C301) (4)

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit

einer akuten aTTP Episode. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunosuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab.

In dieser Studie wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschphase und weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Des Weiteren mussten die Patienten vor der Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme bereits mit dem Plasmaaustausch begonnen haben, was einen Kernunterschied zum Design der vorherigen TITAN Studie darstellt.

Mit dieser Studie wurde weitere Evidenz für die Behandlung mit Caplacizumab generiert. Den primären Endpunkt stellte dabei die Zeit vom Start der Medikation bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl dar. Einen sekundären Endpunkt stellte der kombinierte Endpunkt aus aTTP-bezogenem Tod, aTTP-Rezidiv oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der Behandlungsphase dar. Insgesamt erfuhren 49% der Patienten in der Placebo-Gruppe eines oder mehrere dieser Ereignisse dieses zusammengesetzten Endpunkts im Vergleich zu nur 13% in der mit Caplacizumab-behandelten Gruppe; dies bedeutet eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion dieses Endpunktes von 74% ($p < 0,0001$). Das Relative Risiko lag bei 0,25 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,13 bis 0,49 ($p < 0,0001$).

Während der Behandlungsphase verstarb kein Patient in der Caplacizumab -Gruppe an einem TTP-bedingten Ereignis, gegenüber drei verstorbenen Patienten (4,1%) in der Placebo-Gruppe.

Ein Wiederauftreten der aTTP (im Sinne einer Exazerbation) wurde bei nur 3 Patienten (4,2%) in der Caplacizumab -Gruppe gegenüber 28 Patienten (38,4%) in der Placebo-Gruppe während der DB-Behandlungsphase dokumentiert. Bei zwei Patienten, die mit Caplacizumab behandelt wurden, war dabei möglicherweise eine katheterassoziierte Infektion der Auslöser einer weiteren thrombozytopenischen Krise. Demgegenüber war ein dritter Patient mit der Therapie nicht adhärent und so bei gleichzeitigem niedrigem ADAMTS13 einem erhöhten Risiko für einen Rückfall oder eine Exazerbation ausgesetzt.

Sowohl in der Caplacizumab -Gruppe als auch in der Placebogruppe traten während der DB-Behandlungsperiode jeweils bei 6 Patienten (8,2% im Placebo-Arm; 8,5% in Caplacizumab -Arm) **schwerwiegende thromboembolische** Ereignisse auf. In HERCULES wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer des täglichen Plasmaaustausches und für weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das absolute Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen in der Placebo-Gruppe während der Behandlung beeinflusst haben, da vorwiegend Patienten unter Placebo-Therapie eine Exazerbation erfahren haben und auf OL Caplacizumab umgestellt wurden; dadurch wurde verhindert, dass es zur Ausbildung von Mikrothromben und dadurch möglicherweise zu thromboembolischen Komplikationen bei diesen Patienten kommen konnte.

Die Vermeidung von Exazerbation unter Therapie mit Caplacizumab, konnte während des gesamten Studienzeitraums in der HERCULES Studie gezeigt werden: Während der DB-Behandlungsphase erlitten weniger Patienten in der Caplacizumab -Gruppe eine Exazerbation der TTP als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$); 4,2% der Probanden (3 von 71) in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 38,4% der Probanden (28 von 73) in der Gruppe erlitten eine Exazerbation. Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,11 (95% KI: 0,03; 0,34; $p < 0,0001$).

In der HERCULES Studie gab es im Nachbeobachtungszeitraum (später als 30 Tage nach der letzten täglichen PA) 6 Rückfälle bei Patienten in der Caplacizumab -Behandlungsgruppe (8,3%) im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe. Die hohe Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei den diesen Patienten bei denen die Caplacizumab -Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Bei allen sechs Patienten der Caplacizumab -Gruppe, die während des Nachbeobachtungszeitraums einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10%, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Die Patienten hätten somit noch weiter behandelt werden müssen. Insgesamt erreichten 70% der Patienten nach der Behandlung mit Caplacizumab für die Dauer des PA und die 30 Tage danach ein Sistieren der akuten aTTP Episode. Bei den meisten Patienten, die am Ende des 30-tägigen Behandlung im Anschluss an die PA-Phase eine fortlaufende Krankheitsaktivität aufwiesen, führte eine Verlängerung der Behandlung mit Caplacizumab um bis zu 4 Wochen, begleitet von einer Optimierung der Immunsuppression, zur Remission der vorliegenden aTTP-Episode. Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten (etwa 5%), die am Ende des 30-tägigen Behandlungszeitraums im Anschluss an die PA-Phase eine anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen, hätte die Immunsuppression möglicherweise weiter optimiert werden müssen. Um solche Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMTS13-Aktivitätswerte unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

Refraktärität ist ein Indikator für eine schlechte Überlebensprognose bei Patienten mit aTTP. Das Auftreten refraktärer aTTP wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert:

- Per Protokoll: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und $LDH > ULN$ “ [Benhamou-Definition, (13)] oder
- Post-hoc: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (14)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 4,2% (Benhamou-Definition) und 7,0% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten

in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,01; 1,30; p=0,083). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,02; 0,77; p=0,024).

Die Behandlung mit Caplacizumab zeigte darüber hinaus einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Einfluss auf die Verweildauer im Krankenhaus und der Intensivstation. Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Behandlung mit Caplacizumab die Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Mittelwert 3,4 (Standartabweichung 2,1) Tage in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 9,7 (11,0) in der Placebo-Gruppe (p=0,005)) und die Dauer der Hospitalisierung während der gesamten Behandlungsdauer (9,9 (5,9) Tage in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 14,4 (10,4) in der Placebo-Gruppe (p=0,001).

Im Rahmen der Studie ereigneten sich vier Todesfälle. Drei Patienten verstarben während der Behandlungsphase in der Placebo-Gruppe. Ein Patient verstarb während der Nachbeobachtungsphase in der Caplacizumab-Gruppe zu einem Zeitpunkt, als dieser nicht mehr aktiv behandelt wurde (das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt).

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 95,8% (n=68 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,9% (n=70 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,99; 95%KI: 0,93; 1,07; p=0,972). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 26,8% (n=19 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 53,4% (n=39 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,50; 95%KI: 0,32; 0,78; p=0,002). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 4,1% (n=3 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,01; 1,302; p=0,085). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 62,0% (n=44 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 46,6% (n=34 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33; 95%KI: 0,98; 1,81; p=0,067). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 12,3% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,0% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,57 [95%KI: 0,16; 1,68; p=0,306). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 5,6% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,8% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,82 [95%KI: 0,23; 2,94; p=0,764). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,3% (n=40

Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,5% (n=31 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33 [95%KI: 0,95; 1,86; p=0,099). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,7% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,5% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 2,31 [95%KI: 0,75; 7,17]; p=0,146).

Insgesamt wurde für Caplacizumab ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil aufgezeigt, der eine Kombination aus aTTP-bedingter Mortalität, Exazerbationen und relevanten thromboembolischen Ereignissen beinhaltet. Die Studienergebnisse zeigen auch, dass Caplacizumab das Potenzial hat, refraktäre Erkrankungen zu vermeiden. Darüber hinaus lieferte die Studie Hinweise auf ein Anhalten der protektiven Wirkung von Caplacizumab, wenn die Behandlung bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität verlängert wurde. Basierend auf diesem Befund sollte die Behandlung mit Caplacizumab fortgesetzt werden, bis die autoimmune Ursache der akuten aTTP Episode erfolgreich behandelt wurde. Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

META-ANALYSE (integrated analysis / gepoolte Analyse)

Die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden randomisierten, kontrollierten Studien TITAN und HERCULES bestätigte die klinischen Ergebnisse der Einzelstudien. Im Bereich der Gesamtmortalität sowie des separaten Endpunktes aTTP-bezogenen Todes konnte im Behandlungszeitraum ein signifikanter Vorteil bei einer Caplacizumab Behandlung gezeigt werden. Während der DB / SB-Behandlungsperiode wurde in der Caplacizumab-Gruppe kein Todesfall berichtet, während 4 Patienten (3,6%) in der Placebogruppe starben. Alle 4 Todesfälle in der Placebogruppe während der DB/SB-Behandlungsperiode waren TTP-bezogen. Das berechnete Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95%KI: 0,02; 0,98; p=0,048).

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 84%-igen relativen Reduktion bei der Entwicklung einer Exazerbation während der DB/SB-Behandlung, im Vergleich zu Placebo (p<0,0001). Insgesamt 6 Patienten (5,6%) in der Caplacizumab -Gruppe hatten insgesamt 6 Exazerbationen während der DB/SB-Behandlung im Vergleich zu 39 Patienten (34,8%) mit 41 Exazerbationen in der Placebo-Gruppe. Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,16 (95% KI: 0,07; 0,36; p < 0,0001).

Ein Rückfall wurde bei 14 Patienten (13,0%) in der Caplacizumab-Gruppe, im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die hohe Rückfallrate im Caplacizumab-Arm erklärt sich dadurch, dass bei den meisten Patienten bei denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP noch nicht ausbehandelt war. Um dies zu verhindern soll Caplacizumab gemäß den Fachinformationen so lange verabreicht werden bis die zugrundeliegende autoimmune Ursache ausbehandelt ist. Diese Daten zeigen auch, dass Patienten vor einem Rückfall geschützt werden, solange die Therapie mit Caplacizumab durchgeführt wird. Das

berechnete Relative Risiko für den Endpunkt Rückfall liegt bei 9,08 (95% KI: 3,06; 26,8; $p < 0,001$).

Im patientenrelevanten Endpunkt der Therapierefraktärität wurde ein statistisch signifikanter Vorteil unter einer Caplacizumab Behandlung gezeigt. Unabhängig von der Definition waren zwischen 6,3% (Benhamou-Definition) und 7,1% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,03; 0,60; $p=0,009$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,03; 0,54]; $p=0,005$).

Des Weiteren, führte die Behandlung mit Caplacizumab zu einer 40,8-prozentigen relativen Reduktion an Patienten mit schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der DB/SB-Behandlungsperiode. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Während der DB/SB-Behandlungsperiode traten bei insgesamt 8 Patienten (7,4%) in der Caplacizumab - Gruppe 10 behandlungsbedingte schwerwiegende thromboembolische Ereignisse auf, verglichen mit 14 Patienten (12,5%) mit 18 Ereignissen in der Placebogruppe. In der Phase-III-HERCULES-Studie wurden Patienten, bei denen während der Studienmedikation ein TTP-Rezidiv auftrat, für die Dauer des Plasmaaustauschzeitraums und für mindestens 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das nachfolgende Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen beeinflusst haben.

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den DB/SB Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 96,2% (n=102 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,5% (n=105 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,01; 95%KI: 0,95; 1,07; $p=0,776$). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 29,2% (n=31 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 49,1% (n=54 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,60; 95%KI: 0,42; 0,85; $p=0,004$). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten DB/SB Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,02; 0,98; $p=0,048$). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 60,4% (n=464 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,7% (n=47 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,41; 95%KI: 1,08; 1,84; $p=0,011$). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 6,6% (n=7 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 10,0% (n=11 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,66 [95%KI: 0,27; 1,64; $p=0,371$]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des**

Studienmedikamentes führten lag bei 6,6% (n=7 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,3% (n=8 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,91 [95%KI: 0,34; 2,42; p=0,847). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,6% (n=60 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 32,7% (n=36 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,73 [95%KI: 1,26; 2,37; p<0,001). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,3% (n=13 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 3,34 [95%KI: 1,14; 10,02]; p=0,029)

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei die Blutungsereignisse, entsprechend dem Wirkmechanismus von Caplacizumab, gegenüber der Vergleichsbehandlung erwartungsgemäß erhöht sind.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens wurde entsprechend der IQWiG-Methodik bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen und Nebenwirkungen ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,75, 0,90 oder 1,00 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten >1 wurden Schwellenwerte mittel Kehrwertbildung festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,334, 1,112 bzw. 1,0 überschritt.

Bei nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten >1 wurden diese Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung auf 1,25 bzw. 1,112 festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 bzw. 1,112 überschritt.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1986) (15) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde auf Grundlage des 95% KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet:

Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges' g...

schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] nicht aus

schließt Werte im Bereich [-0,2 ; 0,2] aus,
nicht aber Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5]

schließt Werte im Bereich [-0,5 ; 0,5] aus,
nicht aber Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8]

schließt Werte im Bereich [-0,8 ; 0,8] aus

Bewertung

kein relevanter Effekt

relevanter Effekt mit kleiner
Effektstärke

relevanter Effekt mit mittlerer
Effektstärke

relevanter Effekt mit großer
Effektstärke

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien sowie der darauf basierenden Meta-Analyse (gepoolte Analyse) gegeben. Dabei wird zunächst für die Wirksamkeitsendpunkte ein tabellarischer Gesamtergebnisüberblick gegeben auf dessen Basis dann das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet und tabellarisch dargestellt wurde. Gefolgt wird diese Bewertung der Wirksamkeit von einem Gesamtüberblick sowie der Bewertung des Endpunktes Sicherheit.

Der Nachbeobachtungszeitraum in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde zur Durchführung der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der Nachbeobachtungszeitraum auf einheitliche 30 Tage angepasst – und bei der gemeinsamen Darstellung von HERCULES und TITAN werden die Ergebnisse dieses vereinheitlichten Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen berichtet.

Der Gesamtergebnisüberblick zu Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 4-2 abgebildet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitseindpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (ITT Population)

Patientenrelevante Effektivitätseindpunkte	TITAN				HERCULES				Meta-Analyse (gepoolte Analyse)			
	Caplacizumab (N=36)	Placebo (N=39)	RR / MWD / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert	Caplacizumab (N=108)	Placebo (N=112)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert
Gesamt-Mortalität (DB/SB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,146 [0,00; 7,39]	0,337	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
aTPP-bezogene Mortalität (DB/SB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,146 [0,00; 7,39]	0,337	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
Exazerbationen (DB/SB Zeitraum) - n (%)	3 (8,3)	11 (28,2)	RR 0,30 [0,09; 0,97]	0,045	3 (4,2)	28 (38,4)	RR 0,11 [0,03; 0,34]	<0,0001	6 (5,6)	39 (34,8)	RR 0,16 [0,07; 0,36]	<0,0001
Rückfall (30-Tage Nachbeobachtungszeitraum) - n (%)	8 (22,2)	0 (0,0)	Peto OR 9,984 [2,32; 42,89]	0,002	6 (8,3)	0 (0,0)	Peto OR 8,055 [1,58; 41,07]	0,012	14 (13,0)	0 (0,0)	Peto OR 9,075 [3,06; 26,89]	<0,001
Therapierefraktarität (Benhamou-Definition) - n (%)	0 (0%)	4 (10,3%)	Peto OR 0,135 [0,02; 1,00]	0,050	0 (0,0)	3 (4,2)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	7 (6,3)	Peto OR 0,134 [0,03; 0,60]	0,009
Therapierefraktarität (Scully-Definition) - n (%)	0 (0,0%)	3 (7,7%)	Peto OR 0,139 [0,01; 1,38]	0,092	0 (0%)	5 (7,0%)	Peto OR 0,130 [0,02; 0,77]	0,024	0 (0%)	8 (7,1%)	Peto OR 0,133 [0,03; 0,54]	0,005
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse (DB/SB Zeitraum) - n (%)	2 (5,6)	8 (20,5)	RR 0,27 [0,06; 1,19]	0,084	6 (8,3)	6 (8,2)	RR 1,01 [0,34; 3,00]	0,98	8 (7,4)	14 (12,5)	RR 0,60 [0,26; 1,36]	0,215
Krankenhaustage (DB/SB Zeitraum) - Mittelwert (SD)**	nicht erfasst				9,9 (5,9)	14,4 (10,4)	MWD -4,58 [-7,36; -1,79] Hedges'g=0,54 [0,20; 0,87]	0,001	nicht möglich			
Tage auf ITS (DB/SB Zeitraum) - Mittelwert (SD)***	nicht erfasst				3,4 (2,1)	9,7 (11,0)	MWD -6,31 [10,63; -1,99] Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	0,005	nicht möglich			

N=Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalysen Gruppe; n=Anzahl der Patienten mit Ereignissen, % Prozentsatz von n basierend auf N*ein Todesfall wurde nachträglich dem SB Zeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Studienmedikation führte; **bezogen auf Patienten mit Krankenhausaufenthalt n=73 Placebo, n=71 Caplacizumab; ***bezogen auf Patienten mit ITS Aufenthalt; n=27 Placebo, n=28 Caplacizumab. Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bereits bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt. Die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse der beiden RCTs durchgeführt. Einzige Ausnahme ist die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation, da diese Endpunkte nur in HERCULES erhoben wurden. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Wirksamkeitsendpunkte in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. ZVT n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtmortalität)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,137 [0,02; 0,98] p=0,048	Ausmaß Zusatznutzen: gering
aTTP-bezogene Mortalität		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,137 [0,02; 0,98] p=0,048	Ausmaß Zusatznutzen: gering
Morbidität - Exazerbation (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab; N=112 Placebo)	6 (5,6) vs. 39 (34,5) RR=0,16 [0,07; 0,36] p<0,0001	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Rückfall (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab; N=112 Placebo)	14 (13,0) vs. 0 (0) Peto OR =9,075 [3,06; 26,89] p<0,001	Ausmaß geringerer Nutzen: erheblich
Morbidität - Therapierefraktärität (Benhamou-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 7 (6,3) Peto OR =0,134 [0,03; 0,60] p=0,009	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Therapierefraktärität (Scully-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 8 (7,1) Peto OR =0,133 [0,03; 0,54] p=0,005	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Thromboembolische Ereignisse (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab; N=112 Placebo)	8 (7,4) vs. 14 (12,5) RR=0,60 [0,26; 1,36] P=0,215	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Tage auf Intensivstation – (DB/SB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=28 Caplacizumab; N=27 Placebo)	MWD=-4,58 Tage; p=0,001 Hedges'g=0,54 [0,203; 0,865]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar
Krankenhaustage – (DB/SB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	MWD=-6,31 Tage; p=0,005 Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Der Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Unerwünschte Nebenwirkungen	TITAN				HERCULES				Meta-Analyse (gepoolte Analyse)			
	Caplacizumab (N=35)	Placebo (N=37)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (N=71)	Placebo (N=73)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (N=106)	Placebo (N=110)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert
Patienten mit ≥ 1 UE - n (%)	34(97,1)	35 (94,6)	RR 1,027 [0,933;1,130]	0,5862	68 (95,8)	70 (95,9)	RR 0,999 [0,933;1,069]	0,9723	102 (96,2)	105 (95,5)	RR 1,008 [0,954, 1,066]	0,7762
Patienten mit ≥ 1 SUE - n (%)	12 (34,3)	15 (40,5)	RR 0,846 [0,463;1,544]	0,5855	19 (26,8)	39 (53,4)	RR 0,501 [0,322;0,778]	0,0021	31 (29,2)	54 (49,1)	RR 0,596 [0,419, 0,847]	0,0039
UEs mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,143 [0,00; 7,21]	0,330	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,135 [0,01; 1,32]	0,085	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	19 (54,3)	13 (35,1)	RR 1,545 [0,907;2,633]	0,1096	44 (62,0)	34 (46,6)	RR 1,331 [0,980;1,807]	0,0672	64 (60,4)	47 (42,7)	RR 1,413 [1,083, 1,843]	0,0108
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	2 (5,7%)	2 (5,4%)	RR = 1,057 [0,07153; 15,61],	1,000	5 (7,0%)	9 (12,3%)	RR 0,5712; [0,1574; 1,684]	0,3059	7 (6,6%)	11 (10,0%)	RR 0,66[0,266, 1,639]	0,3711
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	3 (8,6)	3 (8,1)	RR 1,057 [0,228;4,892]	0,9433	4 (5,6)	5 (6,8)	RR 0,823 [0,230;2,939]	0,7637	7 (6,6)	8 (7,3)	RR 0,908 [0,341, 2,416]	0,8468
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	20 (57,1)	5 (13,5)	RR 4,229 [1,782;10,03]	0,0011	40 (56,3)	31 (42,5)	RR 1,327 [0,948;1,857]	0,0997	60 (56,6)	36 (32,7)	RR 1,73 [1,262, 2,371]	0,0007
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	4 (11,4)	0 (0,0)	Peto OR 8,57 [1,16; 63,52]	0,036	9 (12,7)	4 (5,5)	RR 2,313 [0,746;7,173]	0,1463	13 (12,3)	4 (3,6)	RR 3,373 [1,136, 10,016]	0,0286

N=Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalysen Gruppe; n=Anzahl der Patienten mit Ereignissen, % Prozentsatz von n basierend auf N

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Auch für die Sicherheitsendpunkte wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der RCTs durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt Sicherheit (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. ZVT n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
Patienten mit ≥ 1 UE (Kategorie nicht schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	102 (96,2) vs. 105 (95,5) RR = 1,008 [0,954, 1,066] p=0,7762	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Patienten mit ≥ 1 SUE (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	31 (29,2) vs. 54 (49,1) RR 0,596 [0,419, 0,847] p=0,0039	Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich
UEs mit Todesfolge (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,137 [0,02; 0,98] p=0,048	Ausmaß Zusatznutzen: gering
Blutungsereignisse (ohne TTP) (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	64 (60,4) vs. 47 (42,7) RR 1,413 [1,083, 1,843] p=0,0108	Ausmaß geringerer Nutzen: gering
UEs die zum Abbruch der Studie führten (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	7 (6,6) vs. 11 (10,0) RR 0,66 [0,266, 1,639] p=0,3711	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	7 (6,6) vs. 8 (7,3) RR 0,908 [0,341, 2,416] p=0,8468	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie nicht schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	60 (56,6) vs. 36 (32,7) RR 1,73 [1,262, 2,371] p=0,0007	Ausmaß geringerer Nutzen: beträchtlich
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	13 (12,3) vs. 4 (3,6) RR 3,373 [1,136, 10,016] p=0,0286	Ausmaß geringerer Nutzen: beträchtlich

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Für Caplacizumab, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Darüber hinaus ist Caplacizumab aber auch eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bereits bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt.

Durch das Vorliegen der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden RCTs ist die vorliegende Evidenz die höchste gemäß der Verfo des G-BA, mit einem Evidenzgrad Ia (systematische Übersichtsarbeiten von mindestens zwei Studien der Evidenzstufe Ib).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde auf Basis der besten vorliegenden Evidenz, und somit auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) für die im Folgenden beschriebenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

Mortalität / aTTP bezogene Mortalität

Im oben dargestellten Behandlungszeitraum (DB/SB Zeitraum) verstarben 4 Patienten (3,6%) in der Placebo-Gruppe und kein Patient, der mit Caplacizumab behandelt wurde. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für die **Endpunkte Mortalität und aTTP bezogene Mortalität** einem **geringen Zusatznutzen**.

Morbidität - Exazerbation

Unter Behandlung mit Caplacizumab (DB/SB Zeitraum) erlitten lediglich 6 (5,6%) der Patienten ein als Exazerbation definiertes aTTP Rezidiv im Vergleich zu 39 (34,5%) in der Placebo-Gruppe. Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Exazerbation** einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität - Rückfall

Im Nachbetrachtungszeitraum erlitten 14 (13,0%) der Patienten im Caplacizumab-Arm ein als Rückfall definiertes Rezidiv im Vergleich zu 0 (0,0%) in der Placebo-Gruppe. Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Rückfall** einem **erheblichen geringeren Nutzen**, der jedoch durch die in den Studien begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Die Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei diesen Patienten, bei denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Unter der Caplacizumab-Behandlung waren diese Patienten vor einem aTTP Rezidiv geschützt, was die protektive Wirkung von Caplacizumab in der akuten Phase der aTTP belegt. Bei allen Patienten der Caplacizumab-Gruppe, die nach Absetzen der Therapie einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10%, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Die Patienten hätten somit noch weiter behandelt werden müssen, was gemäß Zulassung und Fachinformation empfohlen wird. Das heißt, um solche

Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMST13-Aktivitätswerte unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

Morbidität - Therapierefraktärität

Das Auftreten der Therapierefraktärität wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen analysiert. Unabhängig von der zu Grunde gelegten Definition wurde unter Caplacizumab-Therapie kein Patient als therapierefraktär eingestuft – im Vergleich zu 7 (6,3%) [Benhamou-Definition] bzw. zu 8 (7,1%) [Scully-Definition] in der Placebo-Gruppe. Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Therapierefraktärität** einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität - Schwerwiegende Thromboembolische Ereignisse

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 40,8-prozentigen relativen Reduktion an Patienten mit schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen [8 (7,4%) Caplacizumab-Gruppe vs. 14 (12,5%) Placebo-Gruppe] während der DB/SB-Behandlungsperiode. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **schwerwiegende thromboembolische Ereignisse** **keinem Zusatznutzen**.

Morbidität – Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Tage im Krankenhaus (Mittelwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo -4,58 Tage) und der Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Mittelwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo =-6,31 Tage). Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für beide Endpunkte **Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Sicherheit

Auf Basis der unerwünschten Ereignisse (UE) und der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) im Behandlungszeitraum wurden für den Endpunkt Sicherheit der Zusatznutzen und der geringere Nutzen der Caplacizumab-Behandlung untersucht. Daraus ergibt sich für die Sicherheitsendpunkte **„Patienten mit ≥ 1 UE“**, **„UEs mit Todesfolge“**, **„UEs die zum Abbruch der Studie führten“** und **„UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten“** **kein Zusatznutzen** aber auch **kein geringerer Nutzen**.

Für den Sicherheitsendpunkt „**Blutungsereignisse (ohne TTP)**“ ergibt sich ein **geringerer Nutzen von geringem Ausmaß**, der im Einklang mit dem Wirkmechanismus von Caplacizumab steht.

Für die Sicherheitsendpunkte „**UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind**“ sowie die „**SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind**“ ergibt sich **jeweils ein geringerer Nutzen von beträchtlichem Ausmaß**. Im Gegensatz dazu ergibt sich für den Sicherheitsendpunkt „**Patienten mit ≥ 1 SUE**“ ein **erheblicher Zusatznutzen** für Caplacizumab.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Insgesamt wurde für Caplacizumab mit einer Reduktion der Mortalität, der aTTP Exazerbationen und der Therapierefraktärität ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil gezeigt. Die Studienergebnisse belegen zudem, dass Caplacizumab in der Lage ist, aTTP Exazerbationen (während der Caplacizumab-Behandlung) zu verhindern und somit Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte zu verkürzen.

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei die Blutungsereignisse, entsprechend dem Wirkmechanismus von Caplacizumab, gegenüber der Vergleichsbehandlung erwartungsgemäß erhöht sind. Allerdings waren die meisten Blutungsereignisse selbstbegrenzt und klangen wieder ab und mussten nur in einigen Fällen medizinisch behandelt werden.

Die vielen vorgenannten positiven Effekte von Caplacizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Ausmaß oftmals als erheblich zu bewerten sind, und der damit einhergehende Zusatznutzen durch Caplacizumab überwiegen den nur bei wenigen Endpunkten festgestellten geringeren Zusatznutzen, der, wie in Abschnitten 4.3 und 4.4 näher ausgeführt, im Wesentlichen protokollbedingt ist.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Caplacizumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der definierten Zielpopulation.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ist für Caplacizumab, zur Behandlung einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP) in Erwachsenen, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer, oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils besten verfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (1) quantifizieren?

Patientenpopulation:

Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden.

Intervention:

Caplacizumab ist ein humanisierter Nanobody mit einem neuartigen Wirkmechanismus in der Behandlung der aTTP, welcher spezifisch und schnell auf die Thrombozytenadhäsion durch Bindung an den von Willebrand Factor (vWF) abzielt (18-20). Caplacizumab blockiert die Interaktion von ULvWF mit Thrombozyten und wirkt daher unmittelbar auf die Thrombozytenadhäsion und die sich daraus ergebende Bildung und Akkumulation der Mikrothromben, die in aTTP die schwere Thrombozytopenie verursachen. Dieser unmittelbare Wirkungseintritt schützt die Patienten vor der Manifestierung der Erkrankung, während sich der zugrundeliegende Erkrankungsprozess auflöst, was Caplacizumab von langsamer wirkenden Therapien wie Immunsuppressiva und PA unterscheidet.

Das Blockieren der ULvWF-Thrombozyten-Wechselwirkung führt zu einer schnelleren Normalisierung der Thrombozytenzahlen und folglich zu einer Verringerung der

erforderlichen Anzahl von Tagen unter PA, wodurch die Liegedauer im Krankenhaus signifikant verkürzt wird. Durch Vorbeugung der Mikrothrombusbildung/-Expansion reduziert Caplacizumab das Risiko schwerwiegender thromboembolischer Komplikationen, die mit aTTP assoziiert sind, senkt den Anteil therapierefraktärer Patienten und die Inzidenz von Exazerbationen während der Behandlung. (19, 21, 22)

Vergleichstherapie:

In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Caplacizumab nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (6)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 31.08.2018 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. Beratungsprotokoll (7), Verfahrensordnung (8), SGB V (6)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (8)).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtmortalität
- aTTP bedingte Mortalität

Morbidität

- Hospitalisierung aufgrund von aTTP
- thromboembolische Ereignisse
- Exazerbation / Rückfall einer aTTP Episode
- Behandlungsrefraktär

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / Serious adverse event (SUE)

Studientypen:

Für Caplacizumab soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle randomisierte kontrollierte

klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-6: Ein und Ausschlusskriterien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten mit einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP) ^a	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen
Intervention	E2	Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody, der durch rekombinante DNA-Technologie in Escherichia coli produziert wird. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Caplacizumab. Eine Fertigspritze mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.	A3	Behandlung mit anderen Therapeutika sowie abweichenden Dosierungen und Formulierungen von Caplacizumab
Kontrollgruppe	E3	Plasmaaustausch (plus Immunsuppressiva)	-	Keine Einschränkungen

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • aTTP bedingte Mortalität Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von aTTP • thromboembolische Ereignisse • Akute aTTP-Episoden • Exazerbation / Rückfall einer aTTP Episode • Behandlungsrefraktärität Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE 	A4	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie(n) (RCT)	A5	Alle niedrigeren Evidenzstufen als RCTs
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A6	Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A7	Andere Sprachen
^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. ^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.				

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Wirkstoffes Caplacizumab.

Intervention

Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody, der durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* produziert wird. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Caplacizumab. Eine Fertigspritze mit Lösungsmittel enthält 1 ml Wasser für Injektionszwecke.

Vergleichstherapie

Die aktuelle Behandlung von Patienten, die an der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP; von engl. *thrombotic thrombocytopenic purpura*) leiden, basiert auf dem täglichen Plasmaaustausch, wobei das Blutplasma des Patienten mittels Apherese durch gerinnungsaktives Plasma vom Menschen ersetzt wird. Daher wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Plasmaaustausch gewählt. In der klinischen Praxis wird zur Behandlung der aTTP zusätzlich auch Immunsuppression eingesetzt. Caplacizumab wird in Verbindung mit der derzeitigen Behandlung verabreicht.

Am 12. Oktober 2017 fand ein Beratungsgespräch gem. §8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (1) zwischen dem pharmazeutischen Hersteller und dem G-BA statt. In der finalen Niederschrift (2017-B-146) (7) bestätigte der G-BA die Besonderheit des Orphan Drug Status gemäß der Verfahrensordnung wie folgt: „Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 GBV V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit einem Umsatz unter 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel §5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“

Dementsprechend erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab auf Grundlage folgender Zulassungsstudien:

- Studie 1: ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (2, 19, 23)
- Studie 2: ALX0681-C301 (HERCULES) (4, 24)

Da in den beiden Zulassungsstudien (TITAN und HERCULES) die aktuelle medizinische Behandlungspraxis der aTTP als Vergleichstherapie genutzt wurde, wurde der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs auch nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gefragt.

Zur Bestimmung der ZVT wurde in der Niederschrift Folgendes festgelegt:

- Gerinnungsaktives Plasma vom Menschen, unter Beachtung des Zulassungsstatus.

Die aktuelle Behandlung von Patienten mit aTTP wird im Folgenden näher erläutert.

Patienten mit aTTP benötigen eine sofortige, spezialisierte Behandlung. Verzögerung bei der Einleitung der Behandlung führt zu akuten lebensbedrohlichen Komplikationen; unbehandelt liegt die Sterblichkeit bei bis zu 90% (25). Akute aTTP Episoden haben, trotz der derzeit verfügbaren Behandlung, eine akute Mortalität von bis zu 20% (26-29), wobei die meisten Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der Diagnose auftreten (25, 26). Es ist wichtig, die

Bildung pathologischer mikrovaskulärer Thrombosen so schnell wie möglich zu kontrollieren, um eine frühe Mortalität oder thrombotische Komplikationen zu verhindern (30-32).

Die aktuelle Behandlung von Patienten, die an einer aTTP leiden, basiert auf dem täglichen Plasmaaustausch, wobei das Blutplasma des Patienten mittels Apherese durch gerinnungsaktives Plasma vom Menschen ersetzt wird. Daher wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Plasmaaustausch in Kombination mit Immunsuppression gewählt. Caplacizumab wird zusätzlich zu der derzeitigen Standardtherapie verabreicht, also zusätzlich zum Plasmaaustausch und Immunsuppression.

PA ist der Prozess, bei dem das Blutplasma eines Patienten durch Apherese entfernt und durch Spenderplasma ersetzt wird. Es entfernt ULvWF und die zirkulierenden Antikörper gegen ADAMTS13 und erhöht die Konzentration dieses Enzyms im Blutplasma. PA sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Präsentation begonnen werden, da eine Verzögerung die Wahrscheinlichkeit auf das Ansprechen auf diese Therapie reduziert (30, 31). Demnach wird in der klinischen Praxis bereits mit einem Plasmaaustausch begonnen, wenn bei Patienten die rein klinische Diagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie gestellt wurde (33). Der PA wird von der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich (Zusatzentgelt 36) (34) für aTTP-Patienten erstattet.

Die aktuelle Behandlung von Patienten, die an einer aTTP leiden, basiert auf dem täglichen Plasmaaustausch, wobei das Blutplasma des Patienten mittels Apherese durch gerinnungsaktives Plasma vom Menschen ersetzt wird. Daher wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie ein Plasmaaustausch gewählt. In der klinischen Praxis wird zur Behandlung der aTTP zusätzlich auch Immunsuppression eingesetzt (30, 35). Caplacizumab wird in Verbindung mit der derzeitigen Behandlung verabreicht.

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach §35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (6), §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (1) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt §7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (8) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden. Die genannten Endpunkte wurden am 12. Oktober 2017 im Rahmen des Beratungsgesprächs 2017-B-146 gem. § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (1) zwischen dem pharmazeutischen Hersteller Ablynx und dem G-BA, bestätigt.

Studiendauer

Durch die große Diversität der relevanten klinischen Endpunkte und deren unterschiedlicher zeitlicher Relevanz wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Studientyp

Für Caplacizumab soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle randomisierte kontrollierte

klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen werden aus der Bewertung ausgeschlossen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte verfügbare Evidenz zu evaluieren, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 24.07.2018 in den Datenbanken PubMed.gov der US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed inkl. MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-A. Dabei wurde die Suche getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Es wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich Studientypus vorgenommen. Bei der Sprache wurden englische und deutsche Artikel berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet und im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden ab Kapitel 4.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgt separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>), sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und wurde zuletzt am 24.07.2018 durchgeführt.

Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Gesucht wurde mit dem Handels- / bzw. Wirkstoffnamen sowie des Forschungskürzel ohne Einschränkung auf die Indikation. Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion gelöst. Bei den als Resultat dargestellten Studien wurden per Hand geprüft, ob sie in der Indikation aTTP durchgeführt wurden. Mehrfachnennungen bei der Suche nach den verschiedenen Wirkstoffnamen wurden zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettenprüfung). Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert wurden, wurden mit den in clinicaltrials.gov identifizierten Studien abgeglichen. Abweichungen wurden dem sich aus der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov ergebenden Studienpool hinzugefügt. Alle ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß Abschnitt 4.2.3.3 ergibt, wird anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z.B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (36). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen

Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik von RCTs werden analog der Vorgaben mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) berichtet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Caplacizumab wird anhand folgender relevanter demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben (gekürzte Fassung aus den klinischen Studienberichten).

Patientencharakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Anzahl an bisherigen aTTP Episoden
- Durchschnittliche Thrombozytenanzahl
- ADAMTS13 Aktivität
- Glukokortikoide während der Plasmapherese

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

Gesamtmortalität und aTTP-bedingte Mortalität

Die Gesamtmortalität wird als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert. Des Weiteren stellt die aTTP bedingte Mortalität gerade in der aTTP ein weiteres Mortalitätskriterium dar. In der HERCULES Phase III Studie wird der Studienarzt bei einem aTTP bezogenen Todesfall aufgefordert, zusätzliche Informationen zur Bewertung durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bereitzustellen (z.B. Beginn und Dauer von Symptomen, körperliche Untersuchungsergebnissen, Berichte über Magnetresonanztomographie und / oder Computertomographie-Scans, EKGs, Laborresultate, Lungenventilations- / Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschall, Sterbebericht). In der Phase II Studie TITAN wurden die zusätzlichen Bewertungen einer aTTP Mortalität post-hoc analysiert. Alle aTTP bezogenen Todesfälle sind per Definition patientenrelevant.

Exazerbation

Exazerbation einer aTTP Episode ist patientenrelevant, da die Patienten nicht mehr krankheitsfrei sind und daher eine erneute Hospitalisierung einschließlich Plasmaaustausch erforderlich ist. Exazerbation ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Normalisierung der Thrombozytenzahl ($\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp des täglichen Plasmaaustauschs [PA] innerhalb von 5 Tagen), was eine Wiederinitiierung von täglicher PA erfordert, die während der ersten 30 Tage nach der täglichen post-PA-Periode auftreten.

Diese Patienten erleiden im Falle einer Exazerbation somit eine neue akute aTTP Episode, die eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine sofortige Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren.

Rückfall

Rückfall einer aTTP Episode ist patientenrelevant, da die Patienten nicht mehr krankheitsfrei sind und daher eine erneute Hospitalisierung einschließlich Plasmaaustausch erforderlich ist. Dies wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt. Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Normalisierung der Thrombozytenzahl ($\geq 150 \times 10^9/L$), die eine Wiederinitiation von täglicher PA erfordert, die nach den ersten 30 Tagen nach der täglichen post-PA-Periode auftritt.

Diese Patienten erleiden im Falle eines Rückfalls somit eine neue akute aTTP Episode, die eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine sofortige Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren.

Therapierefraktärität

Die (aTTP) Therapierefraktärität beschreibt das nicht-ansprechen des Patienten auf die therapeutischen Maßnahmen; dafür existieren verschiedene Definitionen von denen die folgenden in HERCULES und TITAN untersucht wurden:

- Benhamou- Definition: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und $LDH > ULN$ “ (definierter Endpunkt in HERCULES, nachträglich untersucht in TITAN)
- Scully-Definition: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ (nachträglich untersucht in HERCULES und TITAN da diese Consensus-Definition zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht publiziert war)

Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.

Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse:

Wenn ein potentiell thromboembolisches Ereignis (z. B. zerebrovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose [TVT]) bei einem Patienten auftritt, wird der Studienarzt aufgefordert, zusätzliche Informationen zur Bewertung durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bereitzustellen (z.B. Beginn und Dauer von Symptomen, körperliche Untersuchungsergebnissen, Berichte über Magnetresonanztomographie und / oder Computertomographie-Scans, EKGs, Laborresultate, Lungen ventilations- / Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschall). In der Phase II Studie TITAN wurden die zusätzlichen Bewertungen

eines thromboembolischen Ereignisses post-hoc analysiert. Alle schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse sind aufgrund ihrer signifikanten Auswirkung auf das tägliche Leben und das Überleben des Patienten patientenrelevant.

Sicherheit:

Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertungen bestehen aus unerwünschten Ereignissen (UEs) (einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), Überempfindlichkeitsreaktionen, UEs von besonderem Interesse [blutungsbezogene Ereignisse]) sowie Laboruntersuchungen, Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und EKGs.

Unerwünschte Ereignisse (UE):

Kriterien für die Feststellung, ob ein abnormes objektives Testergebnis (z. B. Labor, Vitalzeichen), eine Komplikation für ein Verfahren gemäß einem vorgeschriebenen Protokoll (z. B. Blutentnahme, Injektion von Studienmedikamenten) oder eine Änderung der körperlichen Untersuchungsergebnisse als UE gemeldet werden sollte sind wie folgt, aber nicht beschränkt auf, festgelegt:

1. Ergebnis / Befund ist mit begleitenden klinischen Anzeichen und Symptomen assoziiert (neuer Beginn oder verschärft in der Schwere der Häufigkeit im Vergleich zum Baseline) und / oder
2. Ergebnis / Befund erfordert zusätzliche Diagnostiktests (außer diagnostische Ausschluss-tests) oder medizinisch-chirurgische Eingriffe und / oder
3. Ergebnis / Befund würde eine Änderung in der Dosierung der Studienmedikation oder Ausschluss aus der Studie, signifikante zusätzliche begleitende medikamentöse Behandlung oder andere Therapie bedeuten und / oder
4. Ergebnis / Befund führt zu einem Outcome welche in der Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) enthalten ist
5. Ergebnis / Befund wird als unerwünschtes Ereignis durch den Studienarzt betrachtet.

Abnorme Testergebnisse, die lediglich die Kontrolle dieses „abnormalen Tests“ zur Folge hatten, wurden nicht als UE gewertet.

UE Definitionen werden gemäß der “Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting” (International Conference on Harmonization (ICH) topic E2A) vergeben (37).

Ein UE ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, der ein medizinisches Produkt (Prüfungs- oder nicht-Prüfungsprodukt) verabreicht bekommt. Ein UE hat nicht zwangsläufig eine kausale Beziehung zur Behandlung. Ein UE kann daher ein ungünstiger und unabhängiger Befund (einschließlich eines anormalen Befundes), ein Symptom oder eine Krankheit sein, die zeitlich mit der Verwendung eines Arzneimittels (Prüfungs- oder nicht-Prüfungsprodukt) verbunden ist, unabhängig davon, ob es sich um einen Bezug zum Arzneimittel handelt oder nicht.

Dies schließt jegliche unerwünschten Ereignisse ein, die neu auftreten, sich verschlechtern oder in der Häufigkeit zunehmen (im Vergleich zu den Ausgangswerten), oder abnorme Diagnoseergebnisse inklusive Labortestabnormalitäten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs):

Ein SUE ist ein schwerwiegendes unerwünschtes medizinisches Ereignis, das in jedem Fall eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

- führt zum Tode
- ist lebensbedrohlich: Der Patient ist zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod führen könnte, wenn es schwerer wäre.
- Erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes. Ein UE, das mit einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden ist, wird nicht als SUE angesehen, wenn mindestens eine der folgenden Ausnahmen erfüllt ist:
 1. Die Einweisung führt zu einem Krankenhausaufenthalt von weniger als 12 Stunden.
 2. Die Einweisung ist geplant (das bedeutet, elektiv oder terminierter Eingriff, welcher vor dem Beginn der Studie terminiert wurde).
 3. Die Einweisung ist nicht mit einem UE verbunden (z.B. sozialer Krankenhausaufenthalt zum Zweck der temporären Pflege). Allerdings ist anzumerken, dass die invasive Behandlung während eines Krankenhausaufenthaltes das Kriterium "medizinisch wichtig" erfüllen kann und als solche als SUE berichtet werden kann. Dies hängt von der klinischen Beurteilung im Einzelfall ab. Darüber hinaus gelten dort die lokalen Regulierungen, wo diese spezifisch strengeren Definitionen folgen.
- Resultiert in einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung / Unfähigkeit. Behinderung bedeutet eine erhebliche Störung der Fähigkeit einer Person, die Tätigkeiten des normalen Lebens durchzuführen.

- Resultiert in einer vererbaren Anomalie / Geburtsfehler.
- Ist ein weiteres medizinisch schweres Ereignis, wie es der Studienarzt beurteilt hat oder als Interventionsverfahren definiert ist, um zu verhindern, dass eines der in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse (einschließlich der vermuteten Übermittlung eines Infektionserregers durch ein Arzneimittel als SUE) gemeldet wird. Weitere Beispiele für solche Ereignisse sind Behandlung von allergischen Bronchospasmen in einer Notaufnahme oder im häuslichen Umfeld; Blutbildveränderungen -oder Krämpfe, die nicht zum Krankenhausaufenthalt führen, sowie Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch. Jedes UE gilt als SUE, wenn sie mit klinischen Anzeichen oder Symptomen assoziiert sind, welche vom Studienarzt als klinisch signifikantes Ereignis beurteilt werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁴ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 0) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Mit der Summe der vorliegenden Patientendaten aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES wurde eine integrierte Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse durchgeführt. Dabei wurde die Methodik aus der HERCULES Studie angewendet (38, 39). Die HERCULES- und TITAN-Daten wurden dabei kombiniert. Die HERCULES-Analysedefinition wurde für beide Studien verwendet, wenn diese bei beiden Datensätzen anwendbar war (siehe IEA (38) und SEA (39)).

- aTTP-bedingter Tod: In HERCULES wurde dieser von einem Komitee beurteilt, und in TITAN vom Prüfarzt bewertet. Dies hätte nicht auf der Analyseebene standardisiert werden können, so dass die Daten wie in der Studie erhoben verwendet wurden.
- Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse: In HERCULES wurden diese von einem unabhängigen Komitee beurteilt, während diese in TITAN post-hoc von der SMQ ausgewählt wurde. Auch dies hätte nicht auf der Analyseebene standardisiert werden können, so dass die Daten wie in der Studie erhoben verwendet wurden.
- Für die anderen sekundären Endpunkte wurde die HERCULES-Studie verwendet, wenn die Systematik auf die Datensätze anwendbar war.

Der Nachbeobachtungszeitraum (Follow Up) in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde keine formale Metaanalyse (inklusive Heterogenitätstest) durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit der Studienbetrachtungszeiträume zu gewährleisten wurde in einer gepoolten Analyse der beiden RCTs der Nachbeobachtungszeitraum auf einheitliche 30 Tage angepasst. Dafür wurden die Rohdaten der beiden RCTs zusammengeführt und es wurden gepoolte Analysen für die relevanten Wirksamkeit- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dokument als „Meta-Analyse“ berichtet (gepoolte Analyse).

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Ein Heterogenitätstest auf Endpunktebene wurde nicht durchgeführt. Es wurde jedoch die Heterogenität zwischen den beiden Studien auf Basis der Patientencharakteristika durchgeführt (p-Wert Berechnung unter Verwendung des exact Fisher-Tests).

Tabelle 4-7: Heterogenitätsanalyse zwischen der TITAN und HERCULES Studien

Patienten Charakteristika	TITAN (alle Patienten) (n=75)	HERCULES (alle Patienten) (n=145)	Heterogenitäts p-Wert
Alter – Durchschnitt (Standardabweichung)	41,6 (12,9)	46,1 (13,8)	0,019
Weiblich – N (%)	44 (58,7)	100 (69,0)	0,137
Baseline Thrombozyten ($10^9/L$) – Durchschnitt (Standardabweichung)	24,8 (19,2)	35,4 (28,3)	0,005
Vorherige aTTP Episode(n) INITIAL – N (%)	51 (68,0)	82 (56,6)	0,111
Vorherige aTTP Episode(n) WIEDERKEHREND – N (%)	24 (32,0)	63 (43,4)	0,111
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline <10% - N (%)	58 (77,3)	124 (85,5)	0,136
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline \geq 10% - N (%)	8 (10,7)	20 (13,8)	0,670
Plasmaaustausch vor der Randomisierung – N (%)	6 (8,0)	142 (97,9)	0,000

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die Heterogenität durch (16, 17).

Beim Vergleich der Patientenmerkmale gab es nur drei Punkte mit einem signifikanten Unterschied (Tabelle 4-7): Plasmaaustausch vor der Randomisierung, das Durchschnittsalter und die Thrombozytenzahl ($10^9/L$). Der Plasmaaustausch vor der Randomisierung spiegelt den wesentlichen Unterschied zwischen TITAN und HERCULES gemäß den Einschlusskriterien wieder. Während in TITAN kein vorheriger Plasmaaustausch vor der Randomisierung der Studie erlaubt war, war ein vorheriger Plasmaaustausch vor der Randomisierung in der HERCULES Studie erlaubt. Im Hinblick auf das Durchschnittsalter und die Anzahl der Thrombozyten aufgrund der geringen Stichprobengröße, insbesondere in der TITAN-Studie, könnten solche Unterschiede erwartet werden, sollten aber keinen Einfluss auf die Interpretation der Studienergebnisse insgesamt haben.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen wurden in beiden RCTs für den primären Endpunkt „Zeit bis zur Thrombozytennormalisierung“ durchgeführt. Da dieser Endpunkt als nicht patientenrelevant erachtet wird, werden keine Sensitivitätsanalysen im Dossier präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

TITAN

Subgruppenanalysen wurden in der Phase II RCT nach der Baseline ADAMTS13 Aktivität wie folgt durchgeführt:

- ADAMTS13 Aktivität <5%
- ADAMTS13 Aktivität \geq 5%

Die Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte Exazerbationen und Rückfälle durchgeführt.

Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde an die Daten angepasst, und zusätzlich zur Behandlung wurden signifikante (5% Signifikanzniveau) Kovariaten beibehalten.

HERCULES

Die Anzahl sowie Proportionen an Patienten wurden bei folgenden Subgruppen analysiert:

- Schweregrad der Erkrankung (bei Baseline) nach Schweregrad der neurologischen Symptome (Glasgow-Koma-Skala [GCS] \leq 12 vs GCS = 13 - 15)
- vorherige TTP Episode
- ADAMTS13 Aktivität (bei Baseline) - <10% vs \geq 10%

Dabei wurden die Subgruppenanalysen für die Endpunkte untersucht:

- Rezidiv
- aTTP-bezogene Todesfälle, Rückfall, oder mindestens ein behandlungsbedingtes, schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis

Integrierte Analyse / Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Zum kombinierten sekundären Endpunkt (aTTP bezogene Mortalität, Rückfall, oder zumindest ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis) wurden in der integrierten Analyse (Meta-Analyse, gepoolte Analyse) der Einfluss des Alters, Geschlechts, Rasse und Region durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine post-hoc Subgruppenanalyse in Bezug auf die Rituximab-Gabe durchgeführt. Diese wurde auf Basis des integrierten Patientendatensatzes (TITAN & HERCULES) für die beiden Einzelstudien individuell durchgeführt und anschließend auch als integrierte Analyse. Dabei wurden folgende Patientengruppen definiert, die unabhängig voneinander analysiert wurden.

- Szenario A: ITT/SA-Patienten ohne Patienten mit Rituximab während der Studie (ITT/SA ohne RTX-Patienten)
- Szenario B: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Fronttherapie; definiert als Rituximab-Therapie während der anfänglichen täglichen Plasmaaustauschperiode (ITT/SA ohne RTX als Fronttherapie).
- Szenario C: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Begleittherapie während der Studie, definiert als Rituximab-Therapie nur in der post-täglichen Plasmaaustauschphase (ITT/SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie).

Für die Sensitivitätsanalysen zu Hospitalisierungen sowie Intensivstationseinweisungen wurden folgende Patientengruppen definiert, die unabhängig voneinander analysiert wurden:

- Szenario A: ITT-Patienten ohne Patientenrekrutierung an US-Standorten (ITT ohne US-Standorte)
- Szenario B: ITT-Patienten ohne Patientenrekrutierung an US und türkischen Standorten (ITT ohne US-Standorte & türkische Standorte)

Für alle drei Szenarien (A, B, C) werden die demografischen Merkmale der Patienten und die Ausgangsmerkmale berechnet. Die Analyse wurde dabei für folgende Endpunkte berechnet:

- OS für den gesamten Studienzeitraum
 - jedweder Todesfall
- aTTP-bezogene Mortalität für den gesamten Studienzeitraum
 - Tod aufgrund von aTTP
- Thromboembolische Ereignisse
- Exazerbationen
- Rückfall

- Das Auftreten refraktärer aTTP wurde post-hoc anhand von verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert:
- Refraktärität
 - Das Auftreten refraktärer aTTP wurde post-hoc anhand von verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert:
 - "fehlende Thrombozytenzahlverdopplung nach 4 Tagen Standardbehandlung, mit LDH > Obergrenze des Normwertes (ULN) " [Benhamou-Definition, (13)] oder
 - "anhaltende Thrombozytopenie, kein anhaltender Anstieg der Thrombozytenzahl oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ und anhaltend erhöhter LDH ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung [Scully-Definition, (14)].
- Krankenhaustage / Tage auf der Intensivstation
- unerwünschte Ereignisse
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse

Für die Wirksamkeitsanalysen bestimmter Ereignisse wurde die Anzahl der Patienten mit Ereignis (n und %) angezeigt. Anschließend wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt und exponentierte Koeffizienten als Odds Ratios interpretiert. Bei den gepoolten Daten aus der HERCULES- und der TITAN-Studie wurde die Study ID als zusätzliche Kovariable aufgenommen um mögliche Heterogenitäten in der Studienpopulation Rechnung zu tragen.

Für die Analysen, die die Anzahl der Intensivstations- oder Krankenhaustage widerspiegeln, wurden die Anzahl der Patienten, die durchschnittliche Anzahl der Tage und die Standardabweichung angezeigt. Anschließend wurden einfache t-Tests durchgeführt.

Für die Sicherheitsanalysen wurden die Anzahl der Patienten mit spezifischen Nebenwirkungen (n und %) sowie die Anzahl der spezifischen Nebenwirkungen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
 - *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (NCT01151423)	Ja	ja	abgeschlossen	44 Monate	Caplacizumab + Plasmaaustausch und mgl. Immunsuppressiva Placebo + Plasmaaustausch und mgl. Immunsuppressiva
ALX0681-C301 (HERCULES) (NCT02553317)	Ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Caplacizumab + Plasmaaustausch und Immunsuppressiva Placebo + Plasmaaustausch und Immunsuppressiva

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-8 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus zum 24.07.2018 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALX-0081-2.1/09	Falsche Indikation, siehe Anhang-4D1 Studie Nr. 2
NCT02189733	Niedrigere Evidenzstufe (Phase I), siehe Anhang-4D1 Studie Nr. 3
NCT03172208	Niedrigere Evidenzstufe (Phase I), siehe Anhang-4D1 Studie Nr. 4

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.] Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

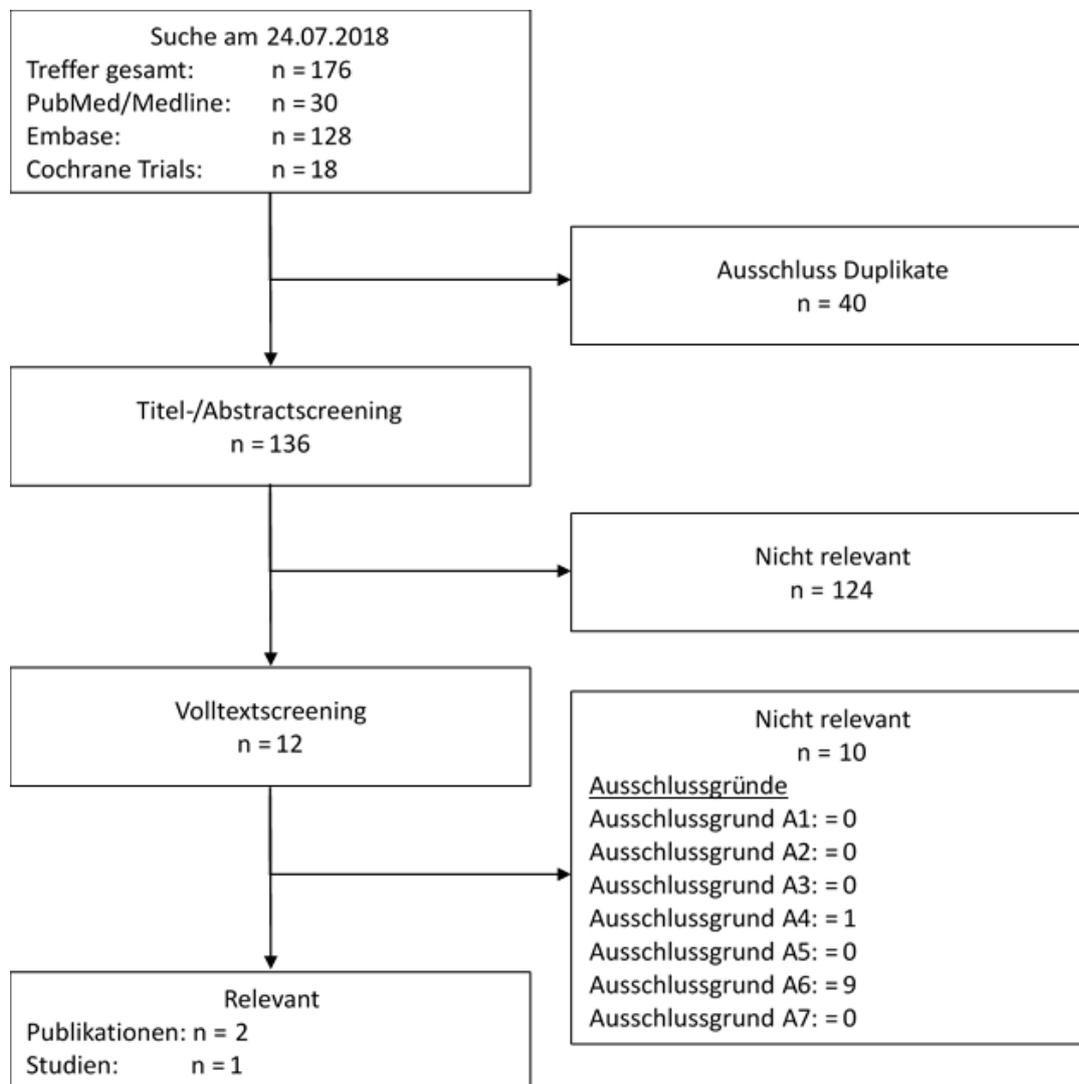


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche wurde zuletzt am 24.07.2018 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete PubMed (MEDLINE), EMBASE und COCHRANE CENTRAL, worüber insgesamt 176 potentielle Artikel identifiziert wurden (siehe Abbildung 4-1).

Nach der Entfernung von 40 Duplikaten blieben 136 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach Titel und Abstract Bewertung wurden 124 Artikel ausgeschlossen, sodass 12 Volltextartikel überprüft wurden. Von diesen wurden weitere 10 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen. Häufigster Grund des Ausschlusses waren dabei die Art der Publikation (Poster oder Konferenzvorträge). Ausgeschlossenen Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4C dokumentiert.

Als Ergebnis konnte die Phase II Studie TITAN des pharmazeutischen Unternehmers durch die beiden Artikel Peyvandi, Scully (19), Peyvandi, Scully (23) identifiziert werden. Die Phase III Studie HERCULES des pharmazeutischen Unternehmers konnte ebenfalls identifiziert werden (vergleiche (40-42)). Die Publikationen wurden aber auf Volltextebene aufgrund der Art der Publikation (Ausschlussgrund A6: Poster bzw. Konferenzvorträge bzw. Volltext nicht verfügbar) ausgeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (NCT01151423)	EudraCT: 2010-019375-30 (43) Clinicaltrial.gov: NCT01151423 (44) ICTRP Search Portal of the WHO: (45) PharmNet.Bund: nicht gelistet	ja	ja	abgeschlossen
ALX0681-C301 (HERCULES) (NCT02553317)	EudraCT: 2015-001098-42 (46) Clinicaltrial.gov: NCT02553317 (47) ICTRP Search Portal of the WHO: (48) PharmNet.Bund: (49)	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-10 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 24.07.2018 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
	nicht zutreffend					
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TITAN	Ja	ja	nein	ja (2, 3, 9-11)	ja (43-45)	ja (19, 23)
HERCULES	Ja	ja	nein	ja (4, 5, 12)	ja (46-49)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TITAN	RCT, einfachblind, parallel	Erwachsene mit einer akuten Episode einer aTTP waren für die Studie geeignet, wenn sie eine Thrombozytenzahl von weniger als 100.000 pro Kubikmillimeter ohne aktive Blutung aufwiesen und einen Plasmaaustausch benötigten. Alter (Durchschnitt): 42 Jahre Weibliche Patienten: 59% (44 Patienten) Initiale aTTP Episode: 68% Durchschnittliche Thrombozytenzahl: 24'600 pro mm ³	Caplacizumab: 36 Patienten Placebo: 39 Patienten Neben der Standardbehandlung für aTTP (tägliches Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) erhielten die Patienten eine intravenöse Gabe von 10 mg Caplacizumab oder Placebo jeweils 6 Stunden vor bis 15 Minuten vor Beginn des ersten Plasmaaustauschs nach der Aufnahme. Während der gesamten Plasmabehandlungsdauer - einschließlich Ausschleichen und	Studiendauer (Jahre): 3 Datum des ersten Patienten in der Studie: Januar 2011 Datum des letzten Patienten in der Studie: März 2014	Datum des ersten Einschlusses: 07. Januar 2011 Datum des letzten Einschlusses: 14. März 2014 32 aktive Zentren (von 56 zugelassenen Standorten) in 11 Ländern: Australien (1 Standort), Österreich (1 Standort), Belgien (4 Standorte), Frankreich (1 Standort), Deutschland (5 Standorte), Israel (2 Standorte), Italien (4 Standorte), Spanien (3 Standorte), Schweiz (2 Standorte), Vereinigtes Königreich (Großbritannien); 1 Standort) und die Vereinigten Staaten von Amerika (USA; 8 Standorte).	Primärer Endpunkt: Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie (Erreichen der Thrombozytenzahl \geq 150,000/ μ L) Sekundäre Ziele (einschließlich längerfristiger Krankheitsfolgen) <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Anzahl der auf die Therapie ansprechenden Patienten • Reduzierung der von Anzahl und Plasmavolumen der PA-Behandlung • Verringerung der Zeit bis zur Auflösung oder Verbesserung der typischen aTTP Symptome einschließlich Blutmarker • Reduktion der Anzahl von Exazerbationen und Rezidive • Verbesserung des

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>PA, die aufgrund von Exazerbationen durchgeführt wurden - wurde das Studienmedikament (10 mg Caplacizumab) täglich subkutan innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende jedes PA verabreicht. Die einmal tägliche subkutane Verabreichung des Studienarzneimittels (10 mg) wurde bis 30 Tage nach dem letzten PA fortgesetzt. Die maximale Dauer der Verabreichung des Studienarzneimittels betrug 90 Tage (in Fällen einer Exazerbation).</p>			<p>kognitiven Niveaus in der stationären post-akut Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der klinischen Symptome und Organfunktion • Reduktion der Mortalität innerhalb der PA-Behandlungsdauer und innerhalb der anschließenden medikamentösen Behandlungsphase (einschließlich Ausschleichen) • Reduktion von begleitenden behandlungsbedingten Komplikationen • Bewertung der Sicherheit und Immunogenität • Pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Eigenschaften

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HERCULES	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer aTTP, für die eine Einleitung einer täglichen PA Behandlung erforderlich war. Alter (Durchschnitt): 46,1 Jahre Weibliche Patienten: 69% Initiale aTTP Episode: 56,6% Schweregrad der aTTP gemäß des Schweregrad der neurologischen Symptome (Glasgow-Koma-Skala [GCS] ≤ 12 vs GCS = 13 - 15): <ul style="list-style-type: none"> Sehr schwer: 37,9% Weniger schwer: 62,1% Durchschnittliche Thrombozytenzahl: 35,6 (10 ⁹ /L)	Caplacizumab: 72 Patienten Placebo: 73 Patienten Neben der Standardbehandlung für aTTP (tägliches Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) erhielten die Patienten eine intravenöse Gabe von 10 mg Caplacizumab oder Placebo jeweils 6 Stunden vor bis 15 Minuten vor Beginn des ersten Plasmaaustauschs nach der Aufnahme. Während der gesamten Plasmabehandlungsdauer, einschließlich PA, die aufgrund einer ersten Exazerbation	Studiendauer /Studienperiode: 21 Monate	Datum des ersten Einschlusses (erster Arztbesuch): 20. November 2015 Datum des letzten Einschlusses (letzter Arztbesuch): 16. August 2017 55 Studienzentren in 15 Ländern: Australien (3 Zentren), Österreich (1 Zentrum), Belgien (4 Zentren), Kanada (4 Zentren), Tschechische Republik (2 Zentren), Frankreich (6 Zentren), Ungarn (2 Zentren), Israel (4 Zentren), Italien (5 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Spanien (6 Zentren), Schweiz (1 Zentrum), Türkei (3 Zentren), Großbritannien (3 Zentren), USA (10 Zentren)	Primärer Endpunkt: Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie (Erreichen der Thrombozytenzahl ≥ 150,000/μL) Sekundäre Ziele (einschließlich längerfristiger Krankheitsfolgen) <ul style="list-style-type: none"> Zusammengesetzter Endpunkt aus aTTP-bezogener Mortalität, Rückfall / Rezidiv, schwerwiegende thromboembolische Ereignisse (während der Behandlung) Vorbeugung eines Rückfalls / Rezidivs über die Studiendauer Refraktärität der Erkrankung Organschäden gemessen anhand der Laktatdehydrogenase (LDH), kardiales Troponin I (cTnI) und Serumkreatinin

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<p><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.></p>	<p><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad></p>	<p>oder eines Rezidivs durchgeführt wurden, wurde das Studienmedikament (10 mg Caplacizumab) täglich subkutan innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende jedes Austauschs verabreicht. Die einmal tägliche subkutane Verabreichung des Studienarzneimittels (10 mg Caplacizumab) wurde bis 30 Tage nach dem letzten Plasmaaustausch fortgesetzt.</p>	<p><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung></p>		<ul style="list-style-type: none"> • Effekt auf die PA Parameter (PA Tage und Volumen), Tage auf der Intensivstation, Hospitalisierungstage • Reduktion von begleitenden behandlungsbedingten Komplikationen • Pharmakokinetik (PK) • Pharmakodynamik (PD) • Immunogenität • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TITAN	<p>Täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie (z.B. Kortikosteroide, Rituximab)</p> <p>Zusätzlich erhielten Patienten eine intravenöse Gabe von Caplacizumab (10 mg Caplacizumab) jeweils 6 Stunden bis 15 Minuten vor Beginn des ersten Plasmaaustauschs nach der Aufnahme. Während der gesamten Plasmabehandlungsdauer, die für Exazerbationen durchgeführt wurden, wurde das Studienmedikament (10 mg Caplacizumab) täglich subkutan innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende jedes Austauschs verabreicht. Die einmal tägliche subkutane Verabreichung des Studienarzneimittels (10 mg Caplacizumab) wurde 30 Tage nach dem letzten Plasmaaustausch fortgesetzt. Die maximale Dauer der Verabreichung des Studienarzneimittels betrug 90 Tage (in Fällen einer Exazerbation).</p>	<p>Täglicher Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie (z.B. Kortikosteroide, Rituximab)</p> <p>Zusätzlich erhielten Patienten eine intravenöse Gabe von Placebo jeweils 6 Stunden bis 15 Minuten vor Beginn des ersten Plasmaaustauschs nach der Aufnahme. Während der gesamten Plasmabehandlungsdauer, die für Exazerbationen durchgeführt wurden, wurde Placebo täglich subkutan innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende jedes Austauschs verabreicht. Die einmal tägliche subkutane Verabreichung des Placebos wurde 30 Tage nach dem letzten Plasmaaustausch fortgesetzt.</p>	<p>Folgende weitere unterstützende Maßnahmen konnten Patienten zusätzlich erhalten: Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Aspirin), unterstützende Therapie durch Erythrozytentransfusionen, oder Folsäureergänzung und Behandlung mit Vincristin oder Cyclosporin bei refrakterer aTTP. Die Zusatztherapien wurden nach Maßgabe des behandelnden Arztes verabreicht.</p>

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
HERCULES	<p>PA mit Plasma (z. B. frisch gefrorenes Plasma, Lösungsmitteldetergens / virusinaktiviertes Plasma, Kryosupernatant) bei 1 bis 1,5 x geschätztem Plasmavolumen täglich ab Randomisierung. PA vor Randomisierung sollte im Ermessen des behandelnden Arztes in Umfang und Intensität gegeben werden.</p> <p>Sobald die Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ betrug, musste die PA-Behandlung für mindestens 2 Tage fortgesetzt werden. PA Tapering nach Normalisierung der Thrombozytenzahl, definiert als Verringerung ihrer Häufigkeit auf weniger als einmal pro Tag, sollte dringend vermieden werden und sollte gegebenenfalls mit dem klinischen Monitor besprochen werden.</p> <p>Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte mit einem (Methyl-) Prednisolon- oder (Methyl-) Prednison-Regime von mindestens 1 mg/kg/Tag intravenös (iv) oder oral (po) während der täglichen PA-Periode begonnen und sollte bis zum Ende der täglichen PA Gabe weitergegeben werden. Danach kann die Kortikosteroidgabe nach Ermessen des behandelnden Arztes verringert werden, mit dem Ziel, bis zum 30. Tag nach Beendigung des täglichen PA, wie klinisch indiziert, Kortikosteroid-frei zu sein.</p>	<p>PA mit Plasma (z. B. frisch gefrorenes Plasma, Lösungsmitteldetergens / virusinaktiviertes Plasma, Kryosupernatant) bei 1 bis 1,5 x geschätztem Plasmavolumen täglich ab Randomisierung. PA vor Randomisierung sollte im Ermessen des behandelnden Arztes in Umfang und Intensität gegeben werden.</p> <p>Sobald die Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ betrug, musste die PA-Behandlung für mindestens 2 Tage fortgesetzt werden. PA Tapering nach Normalisierung der Thrombozytenzahl, definiert als Verringerung ihrer Häufigkeit auf weniger als einmal pro Tag, sollte dringend vermieden werden und sollte gegebenenfalls mit dem Medical Monitor besprochen werden.</p> <p>Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte mit einem (Methyl-) Prednisolon- oder (Methyl-) Prednison-Regime von mindestens 1 mg/kg/Tag intravenös (iv) oder oral (po) während der täglichen PA-Periode begonnen und sollte bis zum Ende der täglichen PA Gabe weitergegeben werden. Danach kann die Kortikosteroidgabe nach Ermessen des behandelnden Arztes verringert werden, mit dem Ziel, bis zum 30. Tag nach Beendigung des täglichen PA, wie klinisch indiziert, Kortikosteroid-frei zu sein.</p>	<p>Die Verwendung einer anderen immunsuppressiven Behandlung (z. B. Rituximab) wurde gemäß Behandlungsstandard vor Ort zugelassen, sollte jedoch im Hinblick auf die Protokoll-erforderliche Kortikosteroid-Behandlung Berücksichtigung finden.</p>

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	<p>Bei der 3-wöchigen Visite der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode wurde die Kortikosteroid Veringerrung basierend auf den Aktivitätsdaten des ADAMTS13 der vorherigen 2 Besuche und anderen klinischen Anzeichen erneut bewertet.</p> <p>Zusätzlich erhielten Patienten eine intravenöse Gabe von 10 mg Caplacizumab jeweils 6 Stunden bis 15 Minuten vor Beginn des ersten Plasmaaustauschs nach der Aufnahme. Während der gesamten Plasmabehandlungsdauer, die für Exazerbationen durchgeführt wurden, wurde das Studienmedikament (10 mg Caplacizumab) täglich subkutan innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende jedes Austauschs verabreicht. Die einmal tägliche subkutane Verabreichung des Studienarzneimittels (10 mg Caplacizumab) wurde 30 Tage nach dem letzten Plasmaaustausch fortgesetzt. Die maximale Dauer der Verabreichung des Studienarzneimittels betrug 30 Tage.</p>	<p>Bei der 3-wöchigen Visite der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode wurde die Kortikosteroidveringerrung basierend auf den Aktivitätsdaten des ADAMTS13 der vorherigen 2 Besuche und anderen klinischen Anzeichen erneut bewertet.</p>	

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Thrombozytenzahl MW (SD)	ADAMTS13 Aktivität <5% (%)	ADAMTS13 Aktivität <10% (%)	Initiale aTTP Episode (%)
TITAN							
Caplacizumab	35	41,2 (12,4)	68,6/31,4	21,1 10 ³ /mm ³ (18,2)	58,3		66,7
Placebo	37	43,1 (13,3)	48,6/51,4	28,0 10 ³ /mm ³ (20,0)	56,4	77,8	69,2
HERCULES							
Caplacizumab	72	44,9 (13,5)	68,1/31,9	32,0 10 ⁹ /L (27,2)	n.a.	81,7	66,7*
Placebo	73	47,3 (14,1)	69,9/30,1	39,1 10 ⁹ /L (29,1)	n.a.	90,3	46,6*

* wiederkehrende Episoden werden in der Regel schneller erkannt (3,9 Tage vom Beginn der ersten Symptome bis zur aTTP Diagnose) und diagnostiziert als initiale Episoden (6,5 Tage), so dass die Behandlung bei wiederkehrenden Episoden schneller eingeleitet werden kann. Eine Diskrepanz kann bei den geringen Fallzahlen zufällig sein.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die beiden RCTs TITAN und HERCULES waren ähnlich im Design. Die wichtigsten Unterschiede waren, dass in HERCULES...

1. Die Studie doppelblind war (während TITAN eine Einzelblindstudie war).
2. Alle Patienten einen vorherigen PA vor der Randomisierung haben mussten.
3. Für die Plasmaaustausch- und Kortikosteroidtherapie ein Behandlungsstandard definiert wurde (während in TITAN keine Protokollanweisungen bezüglich des Standardstandards für die Versorgung vorlagen).
4. Im Falle eines Nachweises einer persistierenden immunologischen Grunderkrankung wurde eine Verlängerung der Behandlung über die 30 Tage nach Ende der täglichen PA-Periode hinaus durchgeführt (maximal 4x 7 Tage Verlängerung).
5. Im Falle eines Rezidivs während der Doppelblindphase (DB) die Patienten auf eine offene (OL)-Behandlung mit Caplacizumab umgestellt wurden, während die Verblindung für die anfängliche Behandlungszuteilung beibehalten wurde.
6. ein unabhängiges Komitee zur Bewertung von (adversen) Ereignissen eingesetzt wurde

Die Hauptunterschiede können in den beiden Überblicksabbildungen der Studien entnommen werden (Abbildung 4-2).

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

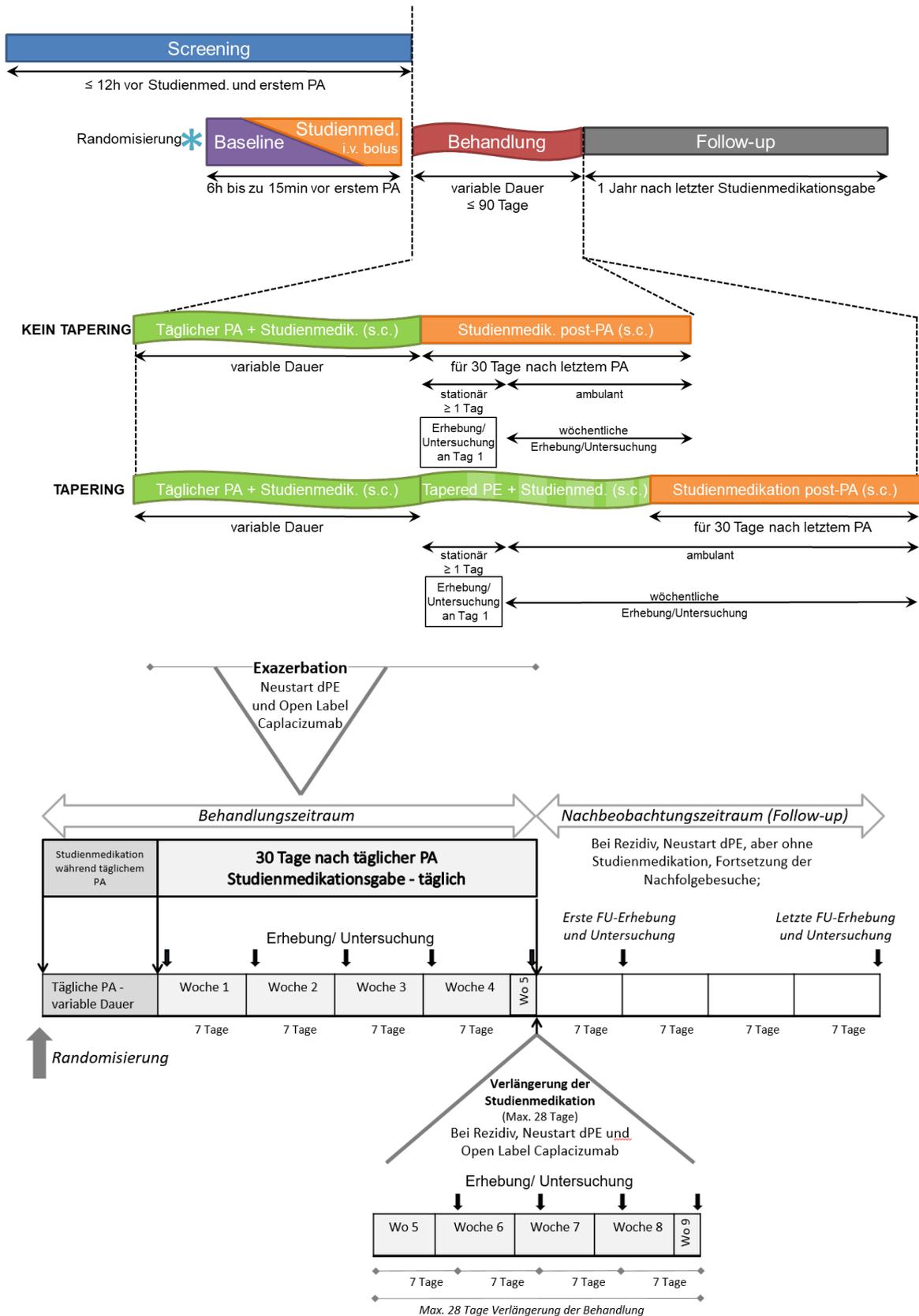


Abbildung 4-2: Überblick Studiendesign der Phase II RCT TITAN (oben) und HERCULES (unten)

Dabei werden im Folgenden die Studienzeitpunkte wie folgt definiert:

- Screening-Zeitraum:
 - Zeitraum von der Unterzeichnung der Patienteneinwilligung bis zur Randomisierung
- Behandlungsdauer:
 - Abdeckung der täglichen PA-Periode (variable Dauer) und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode (so genannte doppelblinde (DB) / einfachblinde (SB) Behandlungsphase)
- Verlängerung der Behandlung inklusive der Studienmedikation:
 - Verlängerung von 7 Tagen mit maximal 28 Tagen, d. H. 4 x 7 Tagen
- Open-Label:
 - Falls eine Exazerbation während der 30-tägigen Behandlungsperiode oder ein Rückfall während der Behandlungserweiterungsperiode (erste Exazerbation oder Rückfall) auftraten, erhielten die Patienten open-label Caplacizumab zusammen mit einer Wiederaufnahme der täglichen PA und einer optimierten immunsuppressiven Behandlung. Der Behandlungsplan und der Besuchsplan (Visitenplan) von Caplacizumab waren dieselben wie für die erste medikamentöse Behandlungsphase (die die tägliche PA [variable Dauer] und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode abdeckte) und die mögliche Behandlungsverlängerungsdauer.
- Nachbeobachtungszeitraum von 4 Wochen:
 - Follow-up-Besuche wurden 7 und 28 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation durchgeführt werden.

Die beiden RCTs mit den Behandlungsoptionen, inklusive der vom Prüfarzt frei zu wählenden Immunsuppressiva, bilden die momentane Behandlungsrealität in Deutschland ab (für detailliertere Informationen siehe Modul 3 Abschnitt 3.2).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TITAN	ja	ja	ja	nein	ja	nein	hoch
HERCULES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

TITAN war eine randomisierte, parallele, placebokontrollierte Phase II Studie an 56 klinischen Zentren weltweit. Für die Studie wurden 75 erwachsene Patienten mit einer klinischen Diagnose einer aTTP rekrutiert, für welche ein täglicher PA indiziert war. (2, 19, 21)

Die erwachsenen Patienten wurden einer der beiden Behandlungen über ein interaktives Web-basiertes System nach einem computerisierten Randomisierungsplan zugewiesen. In dem Moment als die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuordnung zugeteilt war, wurde diese Nummer auf dem Fallberichtsformular (CRF) aufgezeichnet. Da dies eine einzel-verblindete Studie war, wurde der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert.

Die Studie wurde aufgrund einer niedrigen Rekrutierungsrate vorzeitig abgebrochen, nachdem der letzte randomisierte Patient die 1-monatige Nachfolgekontrolle erreichte. Für alle Patienten, die die 12-monatige Nachfolgekontrolle nicht abgeschlossen hatten, wurde ein außerplanmäßiger Studientermin durchgeführt, wenn der Patient vor Abschluss der Studie keine Kontrolle per Protokoll hatte. Die geringe Rekrutierungsrate war dem Studiendesign geschuldet, das vorschrieb, dass Patienten vor der ersten PA Behandlung randomisiert werden sollten, was sich im täglichen klinischen Umgang mit diesen schwerkranken Patienten nur schwer umsetzen ließ.

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die

weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

HERCULES war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Verabreichung zusätzlich zur Standardbehandlung bei Patienten mit einer akuten Episode einer aTTP.

Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung sollten Patienten mit einer klinischen Diagnose einer aTTP im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow-Koma-Skala [GCS] ≤ 12 vs GCS = 13 - 15).

Die Endpunkte wurden nach dem Intention-to-treat (ITT) Ansatz analysiert. Für die Analyse der UEs wurde die Sicherheitspopulation verwendet, die sich aus Patienten zusammensetzt, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips oder sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Zusammenfassung

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war jeweils adäquat. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse der Endpunkte gingen alle randomisierten Patienten ein. Die Endpunkterheber in der TITAN Studie waren nicht verblindet dennoch, finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine möglicherweise verzerrte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen hätten können. Das Verzerrungspotential in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft. Durch die sonstigen möglichen Verzerrungsaspekte in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotential in dieser Phase II Studie als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- mortalität	aTTP- bezogene Mortalität	Exazerbation	Rezidiv	Therapie- refraktärität	Schwerwiegende Thrombo- embolische Ereignisse	Hospitali- sierung	Tage auf der ITS	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Un- erwünschte Ereignisse
TITAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
HERCULES	ja	ja	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	nein	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCTs und Metaanalyse

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt □). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
TITAN	Die Gesamtmortalität wird als Anzahl der Todesfälle während des gesamten Studienzeitraumes im Verhältnis zur Anzahl randomisierter Patienten operationalisiert.
HERCULES	Die Gesamtmortalität wird als Anzahl der Todesfälle während des gesamten Studienzeitraumes im Verhältnis zur Anzahl randomisierter Patienten operationalisiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtmortalität ist per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, weshalb die Ergebnisse der HERCULES Studie als nicht verzerrt betrachtet werden können.

Die Zuordnung von Ereignissen, einschließlich Todesfällen, zu einem Studienzeitraum wurde in der HERCULES Studie eingeführt; dies war während der Durchführung der TITAN Studie noch nicht relevant. Es gab 2 Todesfälle in der Placebogruppe, keiner in der Caplacizumab-Gruppe. Nach der Vorlage der HERCULES Studiendaten und der Durchführung der Meta-Analyse (integrierte / gepoolte Analyse) wurde die Zuordnung zum Studienzeitraum wichtig - da Ereignisse, einschließlich Todesfälle, die nach Behandlungsende in der Nachbeobachtungszeit auftreten, für den zusammengesetzten Endpunkt nicht betrachtet wurden. Aus diesem Grunde wurde ein Todesfall in der TITAN Studie während der Durchführung der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) in einen neuen Zeitraum „versetzt“, da erst zu diesem Zeitpunkt eine genauere Betrachtung stattgefunden hatte.

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Mortalität in der TITAN Studie als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungs- phase Caplacizumab	Behandlungs- phase Placebo	Gesamt Caplacizumab	Gesamt Placebo
TITAN	0	1*	0	2
Peto-OR [95%-KI]; p-Wert	0,146 [0,00; 7,39]; 0,337		0,142 [0,01; 2,33]; 0,171	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,03 [-0,13; 0,07]; 0,533		-0,05 [-0,17; 0,05]; 0,231	
HERCULES	0	3	1	3
Peto-OR [95%-KI]; p-Wert	0,133 [0,01; 1,30]; 0,083**		0,33 [0,03; 3,24]; 0,340	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		0,34 [0,04; 3,17]; 0,342	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,04 [-0,12; 0,01]; 0,096		-0,03 [-0,08; 0,03]; 0,314	

*Ein Todesfall wurde nachträglich dem Behandlungszeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Studienmedikation führte; **Peto-OR

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

TITAN:

Innerhalb der Studienbehandlungszeit trat ein Todesfall auf (dieser wurde nachträglich dem Behandlungszeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Studienmedikation führte). Es gab insgesamt 2 Todesfälle beide in der Placebo-Behandlungsgruppe (5,1% der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe). Das Peto-Odds Ratio liegt bei 0,15 mit einem Konfidenzintervall von 0,00 bis 7,39 ($p = 0,337$) (Tabelle 4-19).

HERCULES:

Keiner der Patienten in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zu 3 Patienten (4,1%) in der Placebo-Gruppe starb während der Studienbehandlungszeit. Alle diese Todesfälle ereigneten sich während der täglichen PA-Periode und wurden vom Safety Board als TTP-bezogen bewertet. Das Peto-Odds Ratio liegt bei 0,13 mit einem Konfidenzintervall von 0,01 bis 1,30 ($p = 0,083$) (Tabelle 4-19).

Während des Nachbeobachtungs-Zeitraums starb ein Patient (1,4%) in der Caplacizumab-Gruppe und keiner der Patienten in der Placebo-Gruppe. Dieser Tod wurde vom Safety Board als TTP-bezogen beurteilt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es gab eine statistisch signifikant niedrigere Todesrate in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe während der DB / SB-Behandlungsperiode ($p < 0,05$).

Während der DB / SB-Behandlungsperiode wurde in der Caplacizumab-Gruppe kein Todesfall berichtet, während 4 Patienten (3,6%) in der Placebogruppe starben. Alle 4 Todesfälle in der Placebogruppe während der DB / SB-Behandlungsperiode waren TTP-bezogen. Das berechnete Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95% KI: 0,02; 0,98; $p = 0,048$) (siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Gesamtmortalität (während der einfachblinden/doppelblinden Behandlungsphase) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab (N=108)	Behandlungsphase Placebo (N=112)
Anzahl Patienten, n (%)	0	4 (3,6)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	0,137 [0,02; 0,98]; 0,048	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,04 [-0,09; -0,00]; 0,05	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

4.3.1.3.2 Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes aTTP-bezogene Mortalität

Studie	Operationalisierung
TITAN	Die Gesamtmortalität wird als Anzahl der Todesfälle während des gesamten Studienzeitraumes im Verhältnis zur Anzahl randomisierter Patienten operationalisiert.
HERCULES	Die Gesamtmortalität wird als Anzahl der Todesfälle während des gesamten Studienzeitraumes im Verhältnis zur Anzahl randomisierter Patienten operationalisiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Mortalität ist per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, weshalb die Ergebnisse der HERCULES Studie als nicht verzerrt betrachtet werden können.

Die Zuordnung von Ereignissen, einschließlich Todesfällen, zu einem Studienzeitraum wurde in der HERCULES Studie eingeführt; dies war während der Durchführung der TITAN Studie noch nicht relevant. Es gab 2 Todesfälle in der Placebogruppe, keiner in der Caplacizumab-Gruppe. Nach der Vorlage der HERCULES Studiendaten und der Durchführung der Meta-Analyse (integrierte Analyse; gepoolte Analyse) wurde die Zuordnung zum Studienzeitraum wichtig - da Ereignisse, einschließlich Todesfälle, die nach Behandlungsende in der Nachbeobachtungszeit auftreten, für den zusammengesetzten Endpunkt nicht betrachtet wurden. Aus diesem Grunde wurde ein Todesfall in der TITAN Studie während der Durchführung der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) in einen neuen Zeitraum „versetzt“, da erst zu diesem Zeitpunkt eine genauere Betrachtung stattgefunden hatte.

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Aus diesen Gründen wird die Verzerrung der Endpunkte in der TITAN Studie als hoch angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab	Behandlungs- phase Placebo	Gesamt	Gesamt
TITAN	0	1*	0	1**
Peto OR [95%-KI]; p- Wert	0,146 [0,00; 7,39]; 0,337		0,146 [0,00; 7,39]; 0,337	
RR [95%- KI]; p-Wert	n.a.		n.a.	
RD [95%- KI]; p-Wert	-0,03 [-0,13; 0,07]; 0,533		-0,05 [-0,17; 0,05]; 0,231	
HERCULES	0	3	1	3
Peto OR [95%-KI]; p- Wert	0,133 [0,01; 1,30]; ,083		0,329 [0,03; 3,24]; 0,340	
RR [95%- KI]; p-Wert	n.a.		0,34 [0,04; 3,17]; 0,342	
RD [95%- KI]; p-Wert	-0,04 [-0,12; 0,01]; 0,096		-0,03 [-0,08; 0,03]; 0,314	

*Ein Todesfall wurde nachträglich dem Behandlungszeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Studienmedikation führte; **Peto Odds Ratio; **Ein Patient verstarb auf Grund schwerer refraktärer TTP und ein Patient an einer aTTP assoziierten Hirnblutung, wobei nur ein Patient als aTTP assoziierter Todesfall gewertet wurde, da lediglich hier vom Studienarzt die aTTP Assoziation bestätigt wurde

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

TITAN:

In der TITAN Studie gab es zwei Todesfälle in der Placebo-Behandlungsgruppe. Davon wurde ein Todesfall (2,6% der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe) als aTTP-bezogen bewertet. Ein Patient verstarb auf Grund schwerer refraktärer TTP und ein Patient an einer aTTP assoziierten Hirnblutung, wobei nur ein Patient als aTTP assoziierter Todesfall gewertet wurde, da lediglich hier vom Studienarzt die aTTP Assoziation bestätigt wurde. Keine aTTP bezogenen Todesfälle wurden im Caplacizumab Arm berichtet. Das Peto Odds Ratio liegt bei 0,15 mit einem Konfidenzintervall von 0,00 bis 7,39 (p = 0,337) (Tabelle 4-23).

HERCULES:

Keiner der Patienten in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zu 3 Patienten (4,1%) in der Placebo-Gruppe starb während dem gesamten Studienmedikationszeitraum. Alle Todesfälle im Placebo Arm geschahen während der DB täglichen PA behandlungszeit und wurden vom unabhängigen Safety Committee Board als aTTP bezogen bewertet. Im Caplacizumab-Arm starb ein Patient in der Nachbeobachtungsphase. Das Peto Odds Ratio liegt bei 0,13 mit einem Konfidenzintervall von 0,01 bis 1,30 ($p = 0,083$) (Tabelle 4-23).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde eine statistische signifikant niedrigere aTTP-bezogene Mortalitätsrate in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe während der DB/SB-Behandlungsperiode berichtet ($p < 0,05$). Während der DB/SB-Behandlungsperiode wurde in der Caplacizumab-Gruppe kein Todesfall gemeldet, während 4 Patienten (3,6%) in der Placebogruppe starben. Alle 4 Todesfälle in der Placebogruppe während der DB/SB-Behandlungsperiode waren TTP-bezogen. Das berechnete Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95% KI: 0,02; 0,98; $p = 0,048$) (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität (während der einfachblinden/doppelblinden Behandlungsphase) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab (N=108)	Behandlungsphase Placebo (N=112)
	Anzahl Patienten, n (%)	Anzahl Patienten, n (%)
Anzahl Patienten, n (%)	0	4 (3,6)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	0,137 [0,02; 0,98]; 0,048	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,04 [-0,09; -0,00]; 0,05	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

4.3.1.3.3 Endpunkt Exazerbation – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Exazerbation

Studie	Operationalisierung
TITAN	Exazerbation definiert als Rezidiv der aTTP <u>innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs</u> , das eine Reinitiation des täglichen Austauschs erforderte.
HERCUL ES	Exazerbation definiert als Rezidiv der aTTP <u>innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs</u> , das eine Reinitiation des täglichen Austauschs erforderte.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Exazerbation in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium Exazerbation handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da jede Exazerbation eine neue akute aTTP Episode darstellt, die eine sofortige Krankenhauseinweisung (oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes) und eine sofortige Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren. Der ITT-Ansatz wurde konsequent verfolgt. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse der Endpunkte gingen alle randomisierten Patienten ein. Die Endpunkterheber in der TITAN Studie waren nicht verblindet dennoch, finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine verzerrte Ergebnisseabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial der

Ergebnisse in der HERCULES Studie als niedrig und in der TITAN Studie als hoch eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in der Konsultation ebenfalls als patientenrelevant definiert (vgl. G-BA Beratungsprotokoll (7)).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Exazerbation aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab	Behandlungsphase Placebo
TITAN	3 (8,3)	11 (28,2)
OR [95%-KI]; p-Wert	0,23 [0,06; 0,91]; 0,037	
RR [95%-KI]; p-Wert	0,30 [0,09; 0,97]; 0,045	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,20 [-0,37; -0,03]; 0,020	
HERCULES	3 (4,2)	28 (38,4)
OR [95%-KI]; p-Wert	0,07 [0,02; 0,24]; <0,0001	
RR [95%-KI]; p-Wert	0,11 [0,03; 0,34]; <0,0001	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,34 [-0,46; -0,22]; <0,0001	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

TITAN

Der Anteil der Patienten mit Exazerbationen, definiert als Rezidiv der TTP innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Tag der ersten täglich administrierten PA, wird für die ITT-Population berichtet. Die Exazerbationen traten bei weniger Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe (3 [8.3%] Patienten, 95% KI: 1.8; 22.5), verglichen mit der Placebo-Behandlungsgruppe (11 [28.2%] Patienten, 95% KI: 15.0; 44.9) auf. Das Relative Risiko liegt bei 0,30 (95% KI: 0,09; 0,97; p = 0,045) (Tabelle 4-27).

HERCULES

In der Caplacizumab-Gruppe hatten 3 Patienten (4,2%) während des DB-Behandlungszeitraums eine Exazerbation. Bei zwei Patienten konnte eine katheterassoziierte Infektion die Thrombozytopenie auslösen, während der dritte Patient bei niedrigen ADAMTS13 Werten nicht mit der Therapie konform war und daher einem Risiko für ein bevorstehendes Rezidiv ausgesetzt war. In der Placebo-Gruppe erlitten 28 Patienten (38,4%)

eine Exazerbation. Der Unterschied zwischen der Caplacizumab und Placebo Behandlungsgruppe war statistisch signifikant ($p=0,0004$). Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,11 (95% KI: 0,03; 0,34; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-27).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 84%-igen relativen Reduktion bei der Entwicklung einer Exazerbation während der DB/SB-Behandlung, im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). Insgesamt 6 Patienten (5,6%) in der Caplacizumab-Gruppe hatten insgesamt 6 Exazerbationen während der DB/SB-Behandlung im Vergleich zu 39 Patienten (34,8%) mit 41 Exazerbationen in der Placebo-Gruppe. Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,16 (95% KI: 0,07; 0,36; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-28: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Exazerbation (während der einfachblinden/doppelblinden Behandlungsphase) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)

Endpunkt Exazerbation	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Anzahl der Patienten: n (%)	6 (5,6%)	39 (34,5%)
OR [95%-KI]; p-Wert	0,11 [0,04; 0,27]; $<0,001$	
RR [95%-KI]; p-Wert	0,16 [0,07; 0,36]; $<0,0001$	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,29 [-0,39; -0,20]; $<0,0001$	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

4.3.1.3.4 Endpunkt Rückfall – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes Rückfall

Studie	Operationalisierung
TITAN	Rückfall einer aTTP ist definiert als ein de-novo-Ereignis einer aTTP, das später als 30 Tage nach dem letzten täglichen Plasmaaustausch aufgetreten ist (bis zu maximal 12 Monaten Nachbeobachtung)
HERCUL ES	Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen täglichen post-PA-Periode auftritt und eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rückfall in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium Rückfall handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da jeder Rückfall eine neue akute aTTP Episode darstellt, die eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine sofortige Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren. Der ITT-Ansatz wurde konsequent verfolgt. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). Die Endpunkterheber in der TITAN Studie waren nicht verblindet dennoch, finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine verzerrte Ergebnisberichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte

Berichterstattung lagen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt Rückfall nicht vorhanden.

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie als niedrig und in der TITAN Studie als hoch eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in der Konsultation ebenfalls als patientenrelevant definiert (vgl. G-BA Beratungsprotokoll (7)).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Rückfall aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nachbeobachtungsphase Caplacizumab	Nachbeobachtungsphase Placebo
TITAN*	8 (22,2%)	0 (0,0)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	9,984 [2,32; 42,89]; 0,002	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,22 [0,10; 0,39]; 0,106	
HERCULES	6 (8,3%)	0 (0)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	8,055 [1,58; 41,07]; 0,012	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,08 [0,02; 0,17]; 0,012	

*bezogen auf einen Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen (und somit vergleichbar zu HERCULES)

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

TITAN

Ein Rückfall der TTP (Ereignis der TTP, welches später als 30 Tage nach dem letzten täglichen PA, aber spätestens 30 Tage nach Medikationsabbruch auftritt) trat in mehr Patienten in der Behandlungsgruppe Caplacizumab (8 [22,2%] Patienten), verglichen mit der Placebo-Behandlungsgruppe (0 [0,0%] Patienten) auf. Sieben dieser 8 Patienten erlitten innerhalb von 4 bis 10 Tagen nach dem Absetzen von Caplacizumab ein Rezidiv und wiesen eine kontinuierliche ADAMTS13-Aktivität von <10% während des Behandlungszeitraums auf (Post-hoc-Analyse). Das berechnete Peto Odds Ratio liegt bei 9,98 (95% KI: 2,32; 42,89; p = 0,002) (Tabelle 4-31).

HERCULES

In der DB-Caplacizumab-Gruppe erlitten 6 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum einen Rückfall. Fünf der 6 Patienten erhielten eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden (1 Patient wurde nicht mit Kortikosteroiden behandelt und erhielt stattdessen Mycophenolatmofetil und Hydroxychloroquin). Alle 6 Patienten hatten am Ende ihrer 30-tägigen post-täglichen PA-Behandlungsperiode eine geringe ADAMTS13-Aktivität (<10%), was auf eine persistierende Grunderkrankung hinweist. Bei 2 dieser Patienten wurde die Behandlung der Studienmedikamente nach Ermessen des Prüfarztes eingestellt, während die Behandlung für die maximal zulässige Dauer pro Protokoll für die anderen 4 Patienten verlängert wurde. Die ADAMTS13-Aktivität blieb während des gesamten Behandlungszeitraums <10% und war zum Zeitpunkt der Beendigung der Behandlung immer noch <10%. Bei allen 6 Patienten kam es innerhalb von 8 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis von Caplacizumab zu einem Rückfall. Das berechnete Peto Odds Ratio liegt bei 8,06 (95% KI: 1,58; 41,07; $p = 0,012$) (Tabelle 4-31).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Insgesamt hatten 14 Patienten (13,0%) in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe ein Rückfall. Die hohe Rückfallrate im Caplacizumab-Arm erklärt sich dadurch, dass bei den meisten Patienten bei denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP noch nicht ausbehandelt war. Um dies zu verhindern soll Caplacizumab gemäß den Fachinformationen so lange verabreicht werden bis die zugrundeliegende autoimmune Ursache ausbehandelt ist. Diese Daten zeigen auch, dass Patienten vor einem Rückfall geschützt werden, solange die Therapie mit Caplacizumab durchgeführt wird. Das berechnete Peto Odds Ratio liegt bei 9,08 (95% KI: 3,06; 26,8; $p < 0,001$) (Tabelle 4-32).

Tabelle 4-32: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Rückfall (während eines 30 tägigen Nachbeobachtungszeitraums) aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)

Endpunkt Rückfall	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Anzahl der Patienten	14 (13,0%)	0
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	9,075 [3,06; 26,89]; 0,001	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,13 [0,73; 0,21]; <0,001	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

4.3.1.3.5 Endpunkt Therapierefraktärität – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Therapierefraktärität

Studie	Operationalisierung
TITAN	Das Auftreten einer refraktären TTP wurde mit verschiedenen Definitionen der Refraktärität ausschließlich post-hoc analysiert: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ (Benhamou-Definition) (13) oder „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ (Scully-Definition) (14).
HERCULES	Anteil der Probanden mit refraktärer TTP, definiert als „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ (Benhamou-Definition). Probanden, die bis zum 5. Tag ein Ansprechen auf die Therapie (primärer Studienendpunkt) erreichten, wurden nicht als refraktäre TTP angesehen, und Patienten, die die Studie vor dem 5. Tag abbrachen, wurden von der Analyse ausgeschlossen (Benhamou-Definition). Des Weiteren wurde Refraktärität in einer post-hoc Analyse wie folgt definiert: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ (Scully-Definition).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapierefraktärität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium Therapierefraktärität handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da jede Therapierefraktärität eine anhaltende aTTP Episode darstellt, die eine fortlaufende stationäre Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war jeweils adäquat. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse des Endpunkts „Therapierefraktärität“ gingen alle randomisierten Patienten ein. Die Endpunkterheber in der TITAN Studie waren nicht verblindet dennoch, finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine verzerrte Ergebnisse oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial in diesem Punkt beeinflussen. Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie als niedrig und in der TITAN Studie als hoch eingestuft. Der G-BA hat diesen Endpunkt in der Konsultation ebenfalls als patientenrelevant definiert (vgl. G-BA Beratungsprotokoll (7)).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Therapierefraktärität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Refraktärität nach Scully et al. [Scully-Definition (14)]		Refraktärität nach Benhamou et al. (Benhamou-Definition (13))	
	Caplacizumab	Placebo	Caplacizumab	Placebo
TITAN	0 (0,0%)	3 (7,7%)	0 (0%)	4 (10,3%)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	0,139 [0,01; 1,38]; 0,092		0,135 [0,02; 1,00]; 0,050	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,09 [-0,21; 0,03]; 0,106		-0,10 [-0,24; 0,00]; 0,050	
HERCULES	0 (0%)	5 (7,0%)	0 (0%)	3 (4,2%)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	0,130 [0,02; 0,77]; 0,024		0,133 [0,01; 1,30]; 0,083	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,07 [-0,15; -0,01]; 0,024		-0,04 [-0,12; 0,01]; 0,096	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

In beiden Studien wurde das Auftreten einer refraktären TTP mit zwei Definitionen der Refraktärität analysiert: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ [Benhamou-Definition (13)] oder „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition (14)].

TITAN:

In der TITAN Studie wurde die Refraktärität sowohl nach der Benhamou-Definition als auch der Scully-Definition post-hoc analysiert (Tabelle 4-35).

- Benhamou-Definition: Dabei waren 10,3% der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Das Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95% KI: 0,02; 1,00; p=0,050).

- Scully-Definition: Dabei waren 7,7% der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Das Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95% KI: 0,01; 1,38; p=0,092).

HERCULES:

In der HERCULES Studie wurde die Refraktärität nach der Benhamou-Definition per Protokoll und nach der Scully-Definition post-hoc analysiert (Tabelle 4-35).

- Benhamou-Definition: Dabei waren 4,2% der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Das Peto Odds Ratio liegt bei 0,13 (95% KI: 0,01; 1,30; p=0,083).
- Scully-Definition: Dabei waren 7,0% der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Das Peto Odds Ratio liegt bei 0,13 (95% KI: 0,02; 0,77; p=0,024).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) wurde die Refraktärität sowohl nach der Benhamou-Definition als auch der Scully-Definition analysiert (Tabelle 4-36).

- Benhamou-Definition: Dabei waren 6,3% der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Das Peto Odds Ratio liegt bei 0,13 (95% KI: 0,03; 0,60; p=0,009).
- Scully-Definition: Dabei waren 7,1% der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Das Peto Odds Ratio liegt bei 0,13 (95% KI: 0,03; 0,54; p=0,005).

Tabelle 4-36: Ergebniss der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) beim Endpunkt Therapierefraktarität aus den beiden RCTs TITAN und HERCULES (ITT Population)

Definition	Refraktarität nach Scully et al. [Scully-Definition (14)]		Refraktarität nach Benhamou et al. [Benhamou-Definition 13])	
	Caplacizumab	Placebo	Caplacizumab	Placebo
Anzahl der Patienten	0 (0%)	8 (7,1%)	0 (0%)	7 (6,3%)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	0,133 [0,03; 0,54]; 0,005		0,134 [0,03; 0,60]; 0,009	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,07 [-0,14; -0,03]; 0,004		-0,06 [-0,12; -0,02]; 0,008	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

4.3.1.3.6 Endpunkt Thromboembolische Ereignisse – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt Thromboembolische Ereignisse>

Studie	Operationalisierung
TITAN	Post-hoc-Analysen (nicht im Statistischen Analyseplan definiert): Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse wurden aus der Sicherheitsdatenbank der Studie (d.h. alle berichteten unerwünschten Ereignisse) mithilfe des Standardisierten medizinischen Wörterbuches für Regulatorische Aktivitäten (MedDRA) über eine SMQ Abfrage für "embolische und thrombotische Ereignisse" extrahiert. Diese Abfrage enthält vorbestimmte Sätze von bevorzugten MedDRA-Begriffen für "arterielle", "venöse" und "Gefäßtyp-unspezifizierte und gemischt arterielle und venöse" Ereignisse (MedDRA-Version 19.1).
HERCULES	Schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis: z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, Lungenembolie oder bestätigte tiefe Venenthrombose. Wenn ein potenzielles schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis auftrat, wurde der Investigator aufgefordert, zusätzliche Informationen zur Beurteilung durch einen verblindeten unabhängigen Ausschuss zur Verfügung zu stellen. Nur Ereignisse, die nach der Entscheidung dieses Ausschusses bestätigt wurden, werden für die Analyse verwendet. Weitere Einzelheiten finden sich in Klinischen Studienprotokoll Abschnitt 3.4.3.6 und in Anhang B: Adjudication Charter.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	unklar
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der TITAN Phase II Studie wurden die thromboembolischen Ereignisse post-hoc explorativ aus dem Safety-Datensatz extrahiert und analysiert. Die Analysen wurden nicht vorab geplant und sind nicht im statistischen Analyseplan beinhaltet.

In der HERCULES Phase III Studie wurden die thromboembolischen Ereignisse als separater, patientenrelevanter Endpunkt erfasst, und durch einen verblindeten unabhängigen Ausschuss bewertet.

Unabhängig davon sind unerwünschte Ereignisse, wozu auch die Gruppe der thromboembolischen Ereignisse zählt, per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Allerdings waren die Endpunkterheber in der TITAN Studie nicht verblindet. Dadurch, sowie durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie als niedrig und in der TITAN Studie als unklar eingestuft. Der G-BA hat diesen Endpunkt in der Konsultation ebenfalls als patientenrelevant definiert (vgl. G-BA Beratungsprotokoll (7)).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im DB/SB Zeitraum

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab	Behandlungsphase Placebo
TITAN*	2 (5,6%)	8 (20,5%)
OR [95%-KI]; p-Wert	0,23 [0,04; 1,16]; 0,074	
RR [95%-KI]; p-Wert	0,27 [0,06; 1,19]; 0,084	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,15 [-0,30; -0,00]; 0,046	
HERCULES	6 (8,5%)	6 (8,2%)
OR [95%-KI]; p-Wert	1,02 [0,31; 3,31]; 0,980	
RR [95%-KI]; p-Wert	1,01 [0,34; 3,00]; 0,980	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,00 [-0,09; 0,09]; 0,980	

*bezogen auf einen Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen (und somit vergleichbar zu HERCULES)

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

TITAN

Im SB Zeitraum traten bei insgesamt 10 Patienten 14 schwerwiegende thromboembolische Ereignisse auf (3 Patienten hatten jeweils zwei Ereignisse). Während der Behandlungsperiode erfuhren zwei Patienten (5,8%) die mit Caplacizumab behandelt wurden mindestens ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis, im Vergleich zu 8 (20,5%) Placebo-Patienten, die ebenfalls jeweils mindestens ein thromboembolisches Ereignis erfahren mussten. Das Relative Risiko liegt bei 0,27 (95% KI: 0,06; 1,19; p = 0,084) (Tabelle 4-39). Details der berichteten Ereignisse sind in Tabelle 4-41 beschrieben.

Tabelle 4-40: Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in der Phase II TITAN Studie (post-hoc Analyse)

Thromboembolic events	Cablivi® N=35			Placebo N=37		
	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse	%	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse	%
<i>Akuter Myokardinfarkt</i>	-	-	-	2	2	5,4
<i>Lungenembolie</i>	1	1	2,9	1	1	2,7
<i>Tiefe Venenthrombose</i>	-	-	-	2	2	5,4
<i>Katheterthrombose</i>	-	-	-	1 [†]	1	2,7
<i>Hämorrhagischer Schlaganfall</i>	-	-	-	1*	1	2,7
<i>Ischämische Schlaganfall</i>	-	-	-	1*	1	2,7
<i>Transitorische ischämischen Attacke</i>	1	2	2,9	2 [†]	3	5,4

*bei einem Patienten wurde sowohl ein hämorrhagischen Schlaganfall als auch einen ischämischer Schlaganfall festgestellt; [†] bei einem Patienten wurde sowohl eine Katheterthrombose als auch Transitorische ischämischen Attacke festgestellt

HERCULES

In der Caplacizumab-Gruppe traten jeweils bei 6 Patienten (8,5% Caplacizumab vs 8,2% Placebo) während der Behandlungsperiode schwerwiegende thromboembolische Ereignisse auf. Am häufigsten wurden Ereignisse im Zusammenhang mit einer tiefen Venenthrombose (katheterassoziiert) berichtet: 3 Patienten [4,2%] in der DB Caplacizumab-Gruppe und bei 2 Patienten [2,7%] in der DB-Placebo-Gruppe. Des Weiteren wurden zerebrovaskuläre Ereignisse bei 2 Patienten in der DB-Caplacizumab-Gruppe [2,8%] sowie bei 3 Patienten (4,1%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Alle anderen thromboembolischen Ereignisse wurden bei nicht mehr als einem Patienten pro Behandlungsgruppe gemeldet. Bemerkenswert war, dass in jeder Behandlungsgruppe 1 Patient mit 2 schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der DB-Behandlungsperiode berichtet wurde (Tabelle 4-39). Details der berichteten Ereignisse sind in Tabelle 4-41 beschrieben.

Tabelle 4-41: Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in der HERCULES Studie

Anzahl an Patienten; n (%)	Caplacizumab (N = 71)			Placebo (N = 73)		
	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse	%	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse	%
Zerebrovaskuläres Ereignis ^a	2	2	2,8	3	3	4,1
Myokardinfarkt	1	1	1,4	1	1	1,4
Lungenembolie	1	1	1,4	0	0	0
Tiefe Venenthrombose (Katheter assoziiert) ^b	3	3	4,2	2	2	2,7
Tiefe Venenthrombose (spontan) ^c	0	0	0	1	1	1,4

^a beinhaltet die bevorzugten Terme ("preferred terms") Zerebralinfarkt, embolischer Zerebralinfarkt, haemorrhagischer Zerebralinfarkt, zerebrale Mikroembolie und hämorrhagisch transformierter Schlaganfall

^b beinhaltet den bevorzugten Term ("preferred term") tiefe Venenthrombose

^c beinhaltet die bevorzugten Terme ("preferred terms") intrakardialer Thrombus und Jugularvenenthrombose; jeweils ein Patient im Caplacizumab -und Placebo-Arm hatte ein Schlaganfall und eine katheter assoziiert Tiefe-Venenthrombose

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 40,8-prozentigen relativen Reduktion an Patienten mit behandlungsassoziierten thromboembolischen Ereignissen während der DB/SB-Behandlungsperiode. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Während der DB/SB-Behandlungsperiode traten bei insgesamt 8 Patienten (7,4%) in der Caplacizumab-Gruppe 10 schwerwiegende thromboembolische Ereignisse auf, verglichen mit 14 Patienten (12,5%) mit 18 Ereignissen in der Placebogruppe (Tabelle 4-42).

In der Phase-III-HERCULES-Studie wurden Patienten, bei denen während der Studienmedikation ein TTP-Rezidiv auftrat, für die Dauer des Plasmaaustauschzeitraums und für mindestens 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das nachfolgende Auftreten von thromboembolischen Ereignissen beeinflusst haben.

Tabelle 4-42: Übersicht schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse	Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Anzahl der Patienten: n (%)	8 (7,4)	14 (12,5)
OR [95%-KI]; p-Wert	0,56 [0,23; 1,40]; 0,218	
RR [95%-KI]; p-Wert	0,60 [0,26; 1,36]; 0,221	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,05 [-0,13; 0,03]; 0,210	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

4.3.1.3.7 Endpunkt Hospitalisierung – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunktes Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
TITAN	nicht erfasst
HERCUL ES	Hospitalisierung eines Patienten aufgrund einer aTTP Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Hospitalisierung> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hospitalisierungen sind objektiv definiert als Patienteneinweisung nach bzw. durch eine Diagnose einer aTTP. Hospitalisierungen sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Der G-BA hat diesen Endpunkt in der Konsultation ebenfalls als patientenrelevant definiert (vgl. G-BA Beratungsprotokoll (7)).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HERCULES Studie	Caplacizumab N=72	Placebo N=73
Hospitalisierungen		
Gesamte Behandlungsperiode		
Fallzahl	71	73
Mittelwert (Standardabweichung)	9.9 (5,9)	14.4 (10,4)
Median (Min; Max)	9.0 (2; 37)	12.0 (4; 53)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-4.58 [-7.36; -1.79]; 0.001	
Hedges'g [95%-KI]	0.54 [0,203; 0,865]	
Gesamte Studiendauer (inkl. Follow-up Periode)		
Fallzahl	71	73
Mittelwert (Standardabweichung)	12.0 (8,1)	16.2 (13,5)
Median (Min; Max)	9.0 (2; 37)	13.0 (4; 68)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-4.15 [-7.80; -0.50]; 0.026	
Hedges'g [95%-KI]	0.37 [0,04; 0,70]	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges g) durch (16, 17).

HERCULES

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Krankenhaustage während der gesamten Studienmedikationsphase im Vergleich zu Placebo. Die durchschnittliche Anzahl der Tage im Krankenhaus lag bei 9,9 Tagen in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 14,4 in der Placebo-Gruppe (p=0,001). Die Mittelwertdifferenz lag bei -4,58 mit einem 95% Konfidenzintervall von -7,36 bis -1,79 (p = 0,001). Das berechnete Hedges'g schließt mit der unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls nicht den Wert 0,20 ein und zeigt somit einen klinisch relevanten Effekt von nicht quantifizierbarem Ausmaß an (Tabelle 4-45).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Da für diese Daten lediglich Informationen aus der Phase III HERCULES Studie vorliegen.

4.3.1.3.8 Endpunkt Tage auf der Intensivstation (ITS) – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes Tage auf der ITS

Studie	Operationalisierung
TITAN	nicht erfasst
HERCULES	Intensivstationsaufenthalt eines Patienten aufgrund einer aTTP Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tage auf der ITS in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufenthalte auf der ITS sind objektiv definiert als Patienteneinweisung nach bzw. durch eine Diagnose einer aTTP auf eine Intensivstation. Aufenthalte auf der Intensivstation sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Der G-BA hat diesen Endpunkt in der Konsultation ebenfalls als patientenrelevant definiert (vgl. G-BA Beratungsprotokoll (7)).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Tage auf der ITS aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Caplacizumab N=72	Placebo N=73
Intensivstation		
Gesamte Behandlungsperiode		
Fallzahl	28	27
Mittelwert (Standardabweichung)	3.4 (2,1)	9.7 (11,0)
Median (Min; Max)	3.0 (1; 10)	5.0 (1; 47)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-6.31 [-10.63; -1.99]; 0.005	
Hedges' g [95%-KI]	0.79 [0,25; 1,33]	
Gesamte Studiendauer (inkl. Follow-up Periode)		
Fallzahl	28	27
Mittelwert (Standardabweichung)	3.6 (2,2)	10.1 (12,0)
Median (Min; Max)	3.5 (1; 10)	5.0 (1; 49)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-6.47 [-11.16; -1.77]; 0.008	
Hedges' g [95%-KI]	0.75 [0,20; 1,28]	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges g) durch (16, 17).

HERCULES

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Tage auf der Intensivstation während der gesamten Behandlungsperiode im Vergleich zu Placebo. Die durchschnittliche Anzahl der Tage auf der Intensivstation lag dabei bei 3,4 Tagen in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 9,7 in der Placebo-Gruppe (p=0,005). Die Mittelwertdifferenz lag bei -6,31 mit einem 95% Konfidenzintervall von -10,63 bis -1,99 (p = 0,005). Das berechnete Hedges'g schließt mit der unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls nicht den Wert 0,20 ein und zeigt somit einen klinisch relevanten Effekt von nicht quantifizierbarem Ausmaß an (Tabelle 4-48).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Da für diese Daten lediglich Informationen aus der Phase III HERCULES Studie vorliegen.

4.3.1.3.9 Endpunkte zur Sicherheit – RCTs

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit

Studie	Operationalisierung
TITAN	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 30 Tage (<i>treatment-emergent adverse events</i>).</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 16.1) kodiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge, UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten sowie UE von besonderem Interesse (UEBI) aufgeführt.</p>
HERCULES	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert.</p> <p>Hier dargestellt sind die UE, die im Behandlungszeitraum auftraten, d.h. von der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation + 30 Tage (<i>treatment-emergent adverse events</i>).</p> <p>Alle Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 20.0) kodiert und dokumentiert. Neben der Gesamtrate an UE wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE mit Todesfolge, UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten sowie UE von besonderem Interesse (UEBI) aufgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Sicherheit in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TITAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
HERCULES	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Allerdings waren die Endpunkterheber in der TITAN Studie nicht verblindet. Dadurch, sowie durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie als niedrig und in der TITAN Studie als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

TITAN

Die Gesamtdauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament vom ersten Dosierungsdatum bis zum letzten Dosierungsdatum war zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. In der Caplacizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (\pm SD) Expositionsdauer $37,9 \pm 15,0$ Tage mit einer mittleren Dauer von 36,0 Tagen. In der Placebogruppe betrug die mittlere (\pm SD) Expositionsdauer $39,2 \pm 18,6$ Tage mit einer mittleren Dauer von 37,0 Tagen (Tabelle 4-51).

Die mittlere Dauer der Exposition gegenüber Studienmedikation während der täglichen PA-Phase war in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe ($6,1 \pm 2,66$ Tage) im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($8,1 \pm 6,50$ Tage) etwas kürzer; die mediane Expositionsdauer war in beiden Behandlungsgruppen gleich (6,0 Tage), wobei die Dauer in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe 3 bis 16 Tage (bei 3 Patienten > 7 Tage) und in der Placebo-Gruppe 2 bis 36 Tage betrug (bei 9 Patienten > 7 Tage).

Dreiunddreißig Patienten in jeder Behandlungsgruppe wurden in der post-täglichen PA-Phase dem Studienmedikament ausgesetzt. Ein Patient aus der Caplacizumab-Behandlungsgruppe und 4 Patienten aus der Placebo-Gruppe stoppten die Studienteilnahme am oder einen Tag

nach Verabreichung des letzten PA. Ein Patient aus der Caplacizumab-Gruppe trat in die post-PA Phase ein ohne die Studienmedikation zu erhalten. Die mittlere Expositionsdauer während der post-täglichen PA-Phase war in den Behandlungsgruppen (Caplacizumab: $33,8 \pm 11,98$ Tage versus Placebo: $35,0 \pm 13,74$ Tage) ähnlich. Die mediane Expositionsdauer betrug in beiden Behandlungsgruppen 30,0 Tage.

Drei Patienten in der Caplacizumab-Gruppe erhielten mindestens eine Placebo-Dosis anstelle von Caplacizumab. Alle anderen Dosen des Studienmedikaments wurden entsprechend der Behandlungszuteilung bei der Randomisierung verabreicht. Kein auf Placebo-randomisierter Patient erhielt Caplacizumab.

Tabelle 4-51: Studienmedikationsexposition / Placeboexposition in der TITAN Studie

		Caplacizumab N=35	Placebo N=37	Gesamt N=72
Gesamtdauer der Exposition (Tage) [1]	n	35	37	72
	Mean	37,9	39,2	38,6
	SD	14,99	18,61	16,85
	Median	36,0	37,0	36,5
Expositionsdauer während der täglichen PA Phase (Tage) [2]	n	35	37	72
	Mean	6,1	8,1	7,1
	SD	2,66	6,50	5,08
	Median	6,0	6,0	6,0
Expositionsdauer nach der täglichen PA Phase (Tage) [3]	n	33	33	66
	Mean	33,8	35,0	34,4
	SD	11,98	13,74	12,81
	Median	30,0	30,0	30,0

[1] Dauer = Datum der letzten Verabreichung – Datum erste Verabreichung + 1

[2] Dauer = Datum der letzten Verabreichung während des täglichen PA – Datum erste Verabreichung während des täglichen PA + 1

[3] Dauer = Datum letzte Verabreichung – Datum erste Verabreichung nach dem täglichen PA + 1

Für bestimmte Unerwünschte Ereignisse und Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse wurden zusätzliche Analysen durchgeführt um die Effektschätzer zur Ableitung des Zusatznutzens zu generieren (16, 17). Diese Analysen wurden für den SB Behandlungszeitraum durchgeführt, diese sind in Tabelle 4-52 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 97,1% (n=34 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 94,6% (n=35 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,03; 95%KI: 0,93; 1,13; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 34,3% (n=12 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 40,5% (n=15 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,85; 95%KI: 0,46; 1,54; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 2,6% (n=1 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,00; 7,21; p=0,330). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)**

lag bei 54,3% (n=19 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 35,1% (n=13 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,55; 95%KI: 0,91; 2,63; p=0,110). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 5,7% (n=2 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,4% (n=2 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,072; 15,6; p=1,000). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 8,6% (n=3 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 8,1% (n=3 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,23; 4,89; p=0,943). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 57,1% (n=20 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 13,5% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 4,23 [95%KI: 1,78; 10,03; p=0,0011). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 11,4% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 0% (n=0 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 8,57 [95%KI: 1,16; 63,52]; p=0,0356).

Der Anteil der Patienten mit **PA assoziierten UEs** lag bei 54,3% (n=19 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 54,1% (n=20 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR 1,00 [95%KI: 0,66; 1,54]; p=0,984). Der Anteil der Patienten mit **PA assoziierten SUEs** lag bei 8,6% (n=3 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,4% (n=2 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR 1,58 [95%KI: 0,28; 8,93]; p=0,984).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-52: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in der TITAN Studie – SB-Behandlungszeitraum

Anzahl der Patienten mit - n (%)	Capla- cizumab	Placebo	Odds-Ratio			Relatives Risiko			Risikodifferenz		
	(N=35)	(N=37)	OR	(95% KI)	p-Wert	RR	(95% KI)	p-Wert	RD	(95% KI)	p-Wert
Mindestens ein UE - n (%)	34 (97,1)	35 (94,6)	1,943	(0,168;22,43)	0,5947	1,027	(0,933;1,130)	0,5862	0,025	(-0,066;0,117)	0,5848
Mindestens ein SUE - n (%)	12 (34,3)	15 (40,5)	0,765	(0,294;1,995)	0,5841	0,846	(0,463;1,544)	0,5855	-0,063	(-0,286;0,161)	0,5826
Mindestens ein UE mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	1 (2,7)	Peto OR 0,143	(0,003; 7,210)	0,3308	n.a.	n.a.	n.a.	-0,027	(-0,079; 0,025)	0,3107
Mindestens ein Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	19 (54,3)	13 (35,1)	2,192	(0,850;5,655)	0,1045	1,545	(0,907;2,633)	0,1096	0,192	(-0,034;0,417)	0,0962
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	2 (5,7%)	2 (5,4%)	1,061	(0,141;7,970)	0,9544	1,057	(0,157;7,101)	0,9544	0,003	(-0,103; 0,109)	0,9544
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	3 (8,6)	3 (8,1)	1,063	(0,200;5,653)	0,9433	1,057	(0,228;4,892)	0,9433	0,005	(-0,123;0,132)	0,9434
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	20 (57,1)	5 (13,5)	8,531	(2,685;27,11)	0,0003	4,229	(1,782;10,03)	0,0011	0,436	(0,239;0,634)	<0,0001
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	4 (11,4)	0 (0,0)	Peto OR 8,567	(1,155; 63,523)	0,0356	n.a.	n.a.	n.a.	0,114	(0,009;0,220)	0,0336
PA assoziiertes UE - n (%)	19 (54,3)	20 (54,1)	1,009	(0,399;2,552)	0,9843	1,004	(0,657;1,536)	0,9843	0,002	(-0,228;0,233)	0,9843
PA assoziiertes SUE - n (%)	3 (8,6)	2 (5,4)	1,641	(0,257;10,46)	0,6004	1,586	(0,282;8,931)	0,6011	0,032	(-0,086;0,150)	0,5988
Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalstörungen - n (%)	14 (40,0)	12 (32,4)	1,389	(0,529;3,645)	0,5046	1,233	(0,665;2,286)	0,5054	0,076	(-0,146;0,297)	0,5032
Gastrointestinale Störungen - n (%)	21 (60,0)	21 (56,8)	1,143	(0,447;2,921)	0,7803	1,057	(0,716;1,562)	0,7802	0,032	(-0,195;0,260)	0,7801
Blut- und Lymphsystem-störungen - n (%)	8 (22,9)	17 (45,9)	0,349	(0,126;0,967)	0,0429	0,497	(0,247;1,004)	0,0512	-0,231	(-0,443;-0,018)	0,0332

Kategorisierung des Blutungsereignisses nach SMQ 'HAEMORRHAGE' (NARROW) ohne Laborbegriffe und Vorzugsbegriffe 'THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA' (TTP); n= Anzahl der Probanden mit Ereignis, Der Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Gesamtzahl der Probanden pro Behandlungsgruppe und pro Analysezeitraum in der Sicherheitspopulation. Statistiken wurden in SAS mit PROC LOGISTIC für die Odds Ratios und PROC FREQ für das Relative Risiko and Risikodifferenz berechnet. AEs werden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 15.0 oder höher) kodiert.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Im gesamten Studienzeitraum (inklusive Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten) wurden 574 UEs bei 34 (97,1%) Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe gegenüber 545 UEs bei 37 (100%) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet (Tabelle 4-53).

Die Anteile von Patienten mit mindestens einem TTP-assoziierten UE (127 TTP-assoziierte UEs bei 20 Patienten [57,1%] in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zu 116 TTP-assoziierten UEs bei 20 Patienten (54,1%) in der Placebo-Gruppe) oder mindestens einer PA-assoziierten UE waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (72 PA-assoziierte UEs bei 20 Patienten [57,1%] in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zu 43 PA-assoziierten UEs bei 20 Patienten [54,1%] in der Placebo-Gruppe). Der Anteil der Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten UE war in der Caplacizumab-Gruppe (20 [57,1%]) höher als in der Placebo-Gruppe (5 [13,5%]).

Sieben (20,0%) Patienten in der Caplacizumab[®]-Gruppe hatten mindestens ein UE, der zu einer Unterbrechung oder einem Abbruch des Studienarzneimittels führte, verglichen mit 6 (16,2%) Patienten in der Placebo-Gruppe. Zwei Patienten in der Placebo-Gruppe und kein Patient in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe hatten tödliche UE(s). Insgesamt 20 Patienten (57,1% in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe und 19 Patienten (51,4%) in der Placebo-Gruppe erlebten ≥ 1 schwerwiegendes UE. Schwerwiegende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden bei 7 (20%) der Caplacizumab-Patienten berichtet. Hierzu gab es keine Berichte in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum

	Caplacizumab N=35			Placebo N=37			Gesamt N=72		
	n*	N	(%)	n*	n	(%)	n*	n	(%)
Patienten mit ≥ 1 UE	578	34	(97,1)	558	37	(100)	1136	71	(98,6)
Patienten mit ≥ 1 UE [1]	574	34	(97,1)	545	37	(100)	1119	71	(98,6)
Patienten mit ≥ 1 TTP- verbundenen UE	127	20	(57,1)	116	20	(54,1)	243	40	(55,6)
Patienten mit ≥ 1 PA verbunden mit UE	72	20	(57,1)	43	20	(54,1)	115	40	(55,6)
Patienten mit ≥ 1 Studienmedikament- bezogenem UE [2]	72	20	(57,1)	15	5	(13,5)	87	25	(34,7)
Patienten mit ≥ 1 UE was zur Einstellung der Studienmedikamention führte	10	4	(11,4)	2	2	(5,4)	12	6	(8,3)
Patienten mit ≥ 1 UE was zur Unterbrechung der Studienmedikamention führte	5	3	(8,6)	5	4	(10,8)	10	7	(9,7)
Patienten mit ≥ 1 UE was zur Einstellung oder Unterbrechung der Studienmedikamention führte	15	7	(20)	7	6	(16,2)	22	13	(18,1)
Patienten mit ≥ 1 UE was zum Tod führte	0	0		2	2	(5,4)	2	2	(2,8)
Patienten mit ≥ 1 SUE	44	20	(57,1)	36	19	(51,4)	80	39	(54,2)
Patienten mit ≥ 1 bestätigten UEs	44	20	(57,1)	36	19	(51,4)	80	39	(54,2)
Patienten mit ≥ 1 bestätigten Medikationsabhängigen UE	12	7	(20)	0	0		12	7	(9,7)

*: Anzahl der Ereignisse

[1] wird definiert als ein UE nach oder bei Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikamention

[2] Ein medikamentenbezogenes UE wird definiert als ein UE, welches im Zusammenhang oder eventuell im Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikamentes steht.

Die meisten UEs, im gesamten Studienzeitraum (inklusive Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten), insgesamt (647/1034 UEs) und nach Behandlungsgruppe (348/539 UEs in der Caplacizumab-Gruppe und 299/495 UEs in der Placebo-Gruppe) waren von geringer Schwere (Tabelle 4-54). Die meisten Patienten hatten mindestens einen UE leichter Ausprägung (31 [88,6%] Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 36 [97,3%] Patienten in der Placebo-Gruppe). Des Weiteren waren auch UE von mittlerer Schwere ähnlich oft

ausgeprägt zwischen den beiden Behandlungsgruppen (27 [77,1%] Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 31 [83,8%] Patienten in der Placebo-Gruppe). Schwere UE traten bei einem höheren Anteil von Patienten in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe auf (18 [51,4%] versus 14 [37,8%] Patienten).

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad (Safety Population) in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum

	n*	Caplacizumab N=35		n*	Placebo N=37		n*	Total N=72	
		N	(%)		n	(%)		n	(%)
Patienten mit jedweder UE [1] [2]	539	34	(97,1)	495	37	(100)	1034	71	(98,6)
Leicht	348	31	(88,6)	299	36	(97,3)	647	67	(93,1)
Mittel	154	27	(77,1)	173	31	(83,8)	327	58	(80,6)
Schwer	37	18	(51,4)	23	14	(37,8)	60	32	(44,4)

*: Anzahl der Ereignisse

[1] Ein UE war definiert als ein UE mit einem Anfangsdatum bei oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments.

[2] Die Anzahl der UEs in dieser Tabelle enthalten keine Ereignisse mit fehlendem Schweregrad (85 cases).

Nach dem SAP, wurde jeder fehlende Schweregrad als fehlend gelassen und als solcher kategorisiert.

Die häufigsten nach SOC berichteten unerwünschten Ereignisse, im gesamten Studienzeitraum (inklusive Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten), welche als schwer eingestuft wurden, waren "Blut- und Lymphsystemstörungen", die bei mehr Patienten in der Caplacizumab-Gruppe (18 Ereignisse bei 13 [37,1%] Patienten) im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet wurden (5 Ereignisse bei 5 [13,5%] Patienten) (Tabelle 4-55). Von diesen war der häufigste als schwer eingestufte UE nach den preferred Terms TTP (15 Ereignisse bei 11 [31,4%] Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 5 Ereignisse bei 5 [13,5%] Patienten in der Placebo-Gruppe), gefolgt von Anämie (2 Ereignisse bei 2 [5,7%] Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und kein Ereignis in der Placebo-Gruppe). Weitere häufig auftretende als schwer eingestufte UEs waren verringerte Thrombozytenzahlen bei 2 (5,7%) Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und bei 1 (2,7%) Patienten in der Placebo-Gruppe. Alle anderen schweren UEs (Preferred Terms) wurden bei 1 Patienten entweder in der Caplacizumab- oder Placebo-Gruppe berichtet.

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der schweren unerwünschten Ereignisse (Safety Population) in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum

Organsystemklasse [1] Preferred Term	n*	Caplacizumab N=35		n*	Placebo N=37		n*	Gesamt N=72	
		N	(%)		n	(%)		n	(%)
Blut- und Lymphsystemstörungen	18	13	(37,1)	5	5	(13,5)	23	18	(25,0)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	15	11	(31,4)	5	5	(13,5)	20	16	(22,2)
Anämie	2	2	(5,7)	0	0		2	2	(2,8)
Hämolytische Anämie	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)

Organsystemklasse [1] Preferred Term	Caplacizumab N=35			Placebo N=37			Gesamt N=72		
	n*	N	(%)	n*	n	(%)	n*	n	(%)
Untersuchungen	5	4	(11,4)	4	3	(8,1)	9	7	(9,7)
Thrombozytenzahl verringert	2	2	(5,7)	1	1	(2,7)	3	3	(4,2)
Troponin t erhöht	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Autoantikörpertest	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
N-terminales Prohormon-natriuretisches Peptid erhöht ("N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased")	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Transaminasen erhöht	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Blutfibrinogenabnahme	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Thrombinzeit verkürzt	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3	3	(8,6)	2	2	(5,4)	5	5	(6,9)
Harnwegsinfektionen	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Muskelabszesse	1	1	(2,9)	0	0	(5,4)	1	1	(1,4)
Sepsis	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Gerätespezifische Sepsis	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1	1	(2,9)	4	3	(8,1)	5	4	(5,6)
Transitorische ischämische Attacke	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Dysästhesien	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Zerebrale Blutungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Faszialparese	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Herzkrankungen	1	1	(2,9)	1	1	(2,7)	2	2	(2,8)
Herzkrankung	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Tachykardie	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	1	1	(2,9)	1	1	(2,7)	2	2	(2,8)
Impfkomplikationen	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Traumatische Frakturen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Psychische Erkrankungen	3	1	(2,9)	1	1	(2,7)	4	2	(2,8)
Unruhe	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Orientierungslosigkeit	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Delirium	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Akute Psychose	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	1	1	(2,9)	1	1	(2,7)	2	2	(2,8)
Nierensteine	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Nierenfunktionsstörungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Gastrointestinale Störungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Schluckstörungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)

Organsystemklasse [1] Preferred Term	Caplacizumab N=35			Placebo N=37			Gesamt N=72		
	n*	N	(%)	n*	n	(%)	n*	n	(%)
Reaktionen an der Impfstelle	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Hepatobiliäre Erkrankungen	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Hypertransaminasämie	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Muskel- und Bindegewebsstörungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Schmerzen in den Extremitäten	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	2	1	(2,9)	0	0		2	1	(1,4)
Metrorrhagie	2	1	(2,9)	0	0		2	1	(1,4)
Erkrankungen der Atemwege, Brustraums und Mediastinums	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Dyspnoe	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Gefäßerkrankungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Tiefe Beinvenenthrombose	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)

*: Anzahl der Ereignisse

[1] Patienten können mehr als ein UE per SOC and Preferred Term erfahren

In jedem Level (SOC and Preferred Term) wurde nur ein Ereignis gezählt, wenn der Patient ein oder mehr Ereignisse erlebte. Außergewöhnliche Ereignisse mit dem maximalen Schweregrad wurden pro Level mit dem preferred Term berichtet. Außergewöhnliche Ereignisse wurden kodiert unter Verwendung der MedDRA Version 15.0 oder höher.

Die Anteile von Patienten mit einem Hämatom war identisch in den beiden Behandlungsarmen (jeweils 3 Patienten – 8,1% im Placebo-Arm und 8,6% im Caplacizumab-Arm) (siehe Tabelle 4-56).

Epistaxis sowie Zahnfleischbluten wurden im Caplacizumab-Arm häufiger berichtet (28,6% Epistaxis; 14,3% Zahnfleischbluten) im Vergleich zum Placebo-Arm (10,8% Epistaxis; 5,4% Zahnfleischbluten). Blutungen an der Injektionsstelle (5,4%), sowie Ekchymosen (5,4%) traten nur im Placebo-Arm auf und wurden unter der Caplacizumab Behandlung nicht berichtet.

Blutungen an der Katheterinjektionsstelle (8,6%), Quetschungen / Prellungen (11,4%) sowie Petechien (5,7%) traten im Caplacizumab-Arm im Vergleich zu Placebo häufiger auf (Blutungen an der Katheterinjektionsstelle 2,7%; Quetschungen /Prellungen (5,4%; Petechien 0%).

Es gab insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse TITAN Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse in der SB Studienzeitraum (Safety Population)

Anzahl der Patienten mit - n (%)	Placebo	Caplacizu mab	Odds-Ratio			Relatives Risiko			Risikodifferenz		
	(N=37) n (%)	(N=35) n (%)	OR	(95% KI)	p-Wert	RR	(95% KI)	p-Wert	RD	(95% KI)	p-Wert
Epistaxis	4 (10.8)	10 (28.6)	3.300	(0.926;11.76)	0.0655	2.643	(0.912;7.655)	0.0733	0.178	(-0.002;0.358)	0.0532
Zahnfleischbluten	2 (5.4)	5 (14.3)	2.917	(0.527;16.14)	0.2201	2.643	(0.548;12.75)	0.226	0.089	(-0.048;0.226)	0.2037
Blutungen an der Injektionsstelle	2 (5.4)	0 (0.0)	0.200	(0.009;4.316)	0.3045	NA	(NA ; NA)	NA	-0.054	(-0.127;0.019)	0.1459
Blutungen an der Katheterinjektionsstelle	1 (2.7)	3 (8.6)	3.374	(0.334;34.08)	0.3026	3.171	(0.346;29.07)	0.3072	0.059	(-0.048;0.165)	0.2799
Hämatom	3 (8.1)	3 (8.6)	1.063	(0.200;5.653)	0.9433	1.057	(0.228;4.892)	0.9433	0.005	(-0.123;0.132)	0.9434
Quetschung / Prellung	2 (5.4)	4 (11.4)	2.258	(0.387;13.19)	0.3657	2.114	(0.413;10.83)	0.3689	0.060	(-0.068;0.188)	0.3569
Ekchymose	2 (5.4)	0 (0.0)	0.200	(0.009;4.316)	0.3045	NA	(NA ; NA)	NA	-0.054	(-0.127;0.019)	0.1459
Petechien	0 (0.0)	2 (5.7)	5.597	(0.259;120.8)	0.2718	NA	(NA ; NA)	NA	0.057	(-0.020;0.134)	0.1453

Blutungsereignisse wurden basierend auf dem SMQ 'HAEMORRHAGE' (NARROW) ohne die Laborparameter extrahiert. Der Denominator der Proportionsberechnung (Prozent) ist die Gesamtpopulation pro Behandlungsarm in der Safetypopulation. Die statistischen Maßzahlen wurden mit SAS und deren PROC LOGISTIC für die Odds Ratios und PROC FREQ für die Relativen Risiken sowie der Risikodifferenz berechnet. Es gab eine „Continuity Correction“ von 0.5 bei der Berechnung der Odds Ratios, wenn kein Ereignis eingetreten ist. UEs wurden gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 15.0) kodiert.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, im gesamten Studienzeitraum (inklusive Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Monaten), wurden bei 20 (57,1%) Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und bei 19 (51,4%) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet.

Die am häufigsten berichteten SUEs nach SOC waren "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" (34 Ereignisse), die bei Caplacizumab (14 [40,0%] Patienten) und Placebo (13 [35,1%] Patienten) mit ähnlichen Anteilen berichtet wurden. Die danach folgenden am häufigsten berichteten SUEs nach SOC waren "Störungen des Nervensystems" (11 Ereignisse), die in der Caplacizumab-Gruppe (5 [14,3%] Patienten) öfter berichtet wurden als in der Placebo-Gruppe (3 [8,1%] Patienten). Andere SUEs nach SOC mit einem höheren berichteten Anteil ($\geq 5\%$) in der Caplacizumab-Gruppe, im Vergleich zur Placebo-Gruppe, waren "Infektionen" und "Untersuchungen" (beide 8,6% gegenüber 2,7%) sowie "psychische Störungen" und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (5,7% gegenüber 0%). SUEs nach SOC von "Magen-Darm-Störungen" wurden mit einem höheren Anteil bei Placebo-Patienten berichtet (8,1% Placebo gegenüber 0% Caplacizumab).

Die am häufigsten gemeldeten SUEs nach den preferred Terms in der Caplacizumab-Gruppe waren Schwindel (2 Ereignisse; 2 [5,7%] Patienten). In der Caplacizumab-Gruppe wurden keine anderen schwerwiegenden UE bei ≥ 2 Patienten berichtet (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) nach SOC (System Organ Class) und preferred Terms (PT) (Safety Population) in der TITAN Studie - Gesamtstudienzeitraum

Organsystemklasse Preferred Term	Caplaci- zumab N=35			Placebo N=37			Ge- samt N=72		
	n*	n	(%)	n*	n	(%)	n*	n	(%)
Muskelabszesse	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Sepsis	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Harnwegsinfektion	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Gerätespezifische Sepsis	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Traumatische Frakturen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Untersuchungen	4	3	(8,6)	1	1	(2,7)	5	4	(5,6)
ALT erhöht	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
AST erhöht	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Autoantikörpertest	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Transaminase erhöht	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Leberfunktionstest abnormal	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Muskel-und Bindegewebsstörungen	1	0	(2,9)	1	1	(2,7)	2	2	(2,8)

Organsystemklasse Preferred Term	n*	Caplaci- zumab N=35 n	(%)	n*	Placebo N=37 n	(%)	n*	Ge- samt N=72 n	(%)
Muskelspasmus	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Schmerzen in den Extremitäten	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Erkrankungen des Nervensystem	7	5	(14,3)	4	3	(8,1)	11	8	(11,1)
Schwindel	2	2	(5,7)	0	0		2	2	(2,8)
Kopfschmerzen	1	1	(2,9)	1	1	(2,7)	2	2	(2,8)
Transitorische ischämische Attacke	1	1	(2,9)	1	1	(2,7)	2	2	(2,8)
Dysarthrien	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Parästhesien	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Subarachnoidal Blutungen	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Zerebrale Blutungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Fasciallispärese	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Psychische Erkrankungen	2	2	(5,7)	0	0		2	2	(2,8)
Änderung des mentalen Status	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Substanz-induzierte psychotische Störung	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Hämaturie	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	3	1	(2,9)	1	1	(2,7)	4	2	(2,8)
Metrorrhagie	3	1	(2,9)	0	0		3	1	(1,4)
Prostatitis	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2	2	(5,7)	1	1	(2,7)	3	3	(4,2)
Lungenembolie	1	1	(2,9)	1	1	(2,7)	2	2	(2,8)
Dyspnoe	1	1	(2,9)	0	0	(2,7)	1	1	(1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2	2	(5,7)	0	0		2	2	(2,8)
Allergische Dermatitis	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Starkes Schwitzen	1	1	(2,9)	0	0		1	1	(1,4)
Gefäßerkrankungen	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)
Tiefe Venenthrombose	0	0		1	1	(2,7)	1	1	(1,4)

*: Anzahl der Ereignisse

HERCULES

In dieser Studie wurden 71 Patienten mit Caplacizumab behandelt und 73 Patienten wurden während der Verblindungsperiode (DB Periode) einem Placebo ausgesetzt. Während der open-Label Phase (OL) erhielten 28 Placebo-Patienten ebenfalls Caplacizumab, welches gemäß dem Studienprotokoll erlaubt war. Während des Verblindungszeitraums (DB) betrug die mediane (minimale; maximale) Behandlungsdauer der Studienmedikation 35 (1; 65) Tage für die Caplacizumab[®]-Gruppe und 23 (2; 66) Tage für die Placebo-Gruppe. Während des open-Label Behandlungszeitraums (OL) betrug die mediane (minimale; maximale) Dauer der Behandlung mit open-Label- Caplacizumab 36,5 (3; 65) Tage.

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament betrug 35 Tage für die DB-Caplacizumab-Gruppe und 23 Tage für die DB-Placebo-Gruppe während des DB-Behandlungszeitraums. Während des Open-label (OL) Behandlungszeitraums betrug die mediane Dauer der OL-Caplacizumab-Behandlung 36,5 Tage (n=28). Die kürzere mediane Dauer der Exposition bei Patienten, die mit Placebo randomisiert wurden, ist auf die Umstellung auf die OL-Caplacizumab-Behandlung bei Auftreten einer aTTP Exazerbation zurückzuführen. Insgesamt entwickelten 31 Patienten (3 in der Caplacizumab-Gruppe und 28 in der Placebo-Gruppe) eine Exazerbation während der DB Behandlungsphase (siehe Tabelle 4-58). Drei dieser Patienten schieden zu diesem Zeitpunkt aus der Studie aus (1 Patient in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 2 Patienten in der DB-Placebo-Gruppe). 2 Patienten in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 26 aus der DB-Placebo-Gruppe wurden mit OL-Caplacizumab weiterbehandelt. Von den insgesamt 28 Patienten, die OL Caplacizumab erhielten, absolvierten 20 Patienten den Besuch der OL-Woche 5 (d.h. das Ende der 30-tägigen post-PA-Behandlungsperiode), von denen 7 (alle ursprünglich randomisiert auf Placebo) mindestens eine Behandlungsverlängerung erhielten: 1 Patient 2 Wochen Behandlungsverlängerung, 1 Patient 3 Wochen Behandlungsverlängerung und 5 Patienten 4 Wochen Behandlungsverlängerung.

Tabelle 4-58: Studienmedikationsexposition / Placeboexposition in der HERCULES Studie

		DB Caplacizumab	DB Placebo	OL Caplacizumab	Gesamt
Expositionsdauer während dem DB- Behandlungszeitraum (Tage)	N	71	73		
	Mittelwert	36,6	24,0		
	SD	15,9	15,7		
	Median	35,0	23,0		
Expositionsdauer während der OL- Caplacizumab- Behandlung (Tage)	N	2	26	28	
	Mittelwert	34,5	37,7	37,5	
	SD	6,4	17,2	16,6	
	Median	34,5	36,5	36,5	
Expositionsdauer Gesamt-studienzeitraum (Tage)*	N	69	47	28	144
	Mean	37,1	29,3	52,2	37,5
	SD	15,8	16,6	15,8	17,9
	Median	35,0	34,0	51,5	35,0
	Behandlungsverlängerung – n (%)	22 (31,9)	6 (12,8)	8 (28,6)	36 (25,0)

* Studienzeitraum ab Einschluss des Patienten bis zum Ende der Studie (DB-Behandlungszeitraum plus OL-Behandlungszeitraum plus Nachbeobachtungszeitraum)

Für bestimmte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Effektschätzer zur Ableitung des Zusatznutzens zu generieren (16, 17). Diese Analysen wurden für den DB Behandlungszeitraum durchgeführt; diese sind in Tabelle 4-59 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 95,8% (n=68 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,9% (n=70 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,99; 95%KI: 0,93; 1,07; p=0,972). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 26,8% (n=19 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 53,4% (n=39 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,50; 95%KI: 0,32; 0,78; p=0,002). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 4,1% (n=3 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,01; 1,32; p=0,085). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 62,0% (n=44 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 46,6% (n=34 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33; 95%KI: 0,98; 1,81; p=0,067). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 12,3% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,0% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,57 [95%KI: 0,16; 1,68; p=0,306). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 5,6% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,8% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,82 [95%KI: 0,23; 2,94; p=0,764). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,3% (n=40 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,5% (n=31 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33 [95%KI: 0,95; 1,86; p=0,099). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,7% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,5% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 2,31 [95%KI: 0,75; 7,17]; p=0,146).

Der Anteil der Patienten mit **PA assoziierten UEs** lag bei 33,8% (n=24 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 41,1% (n=30 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR 0,82 [95%KI: 0,54; 1,26]; p=0,369). Der Anteil der Patienten mit **PA assoziierten SUEs** lag bei 1,4% (n=1 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,8% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR 0,21 [95%KI: 0,03; 1,72]; p=0,144).

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (Safety Population) in der HERCULES Studie – DB-Behandlungszeitraum

Anzahl der Patienten mit - n (%)	Capla- cizumab	Placebo	Odds-Ratio			Relatives Risiko			Risikodifferenz		
	(N=71)	(N=73)	OR	(95% KI)	p-Wert	RR	(95% KI)	p-Wert	RD	(95% KI)	p-Wert
Mindestens ein UE - n (%)	68 (95,8)	70 (95,9)	0,971	(0,189;4,981)	0,9723	0,999	(0,933;1,069)	0,9723	-0,001	(-0,066;0,064)	0,9723
Mindestens ein SUE - n (%)	19 (26,8)	39 (53,4)	0,319	(0,158;0,640)	0,0013	0,501	(0,322;0,778)	0,0021	-0,267	(-0,421;-0,113)	0,0007
Mindestens ein UE mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,135	(0,014; 1,321)	0,0854	NA	(NA ; NA)	NA	-0,04	(-0,087; 0,004)	0,0769
Mindestens ein Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	44 (62,0)	34 (46,6)	1,869	(0,962;3,632)	0,0649	1,331	(0,980;1,807)	0,0672	0,154	(-0,007;0,315)	0,0605
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	9 (12,3%)	5 (7,0%)	0,539	(0,171; 1,695)	0,2901	0,571	(0,201; 1,621)	0,293	-0,053	(-0,149;0,043)	0,2808
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	4 (5,6)	5 (6,8)	0,812	(0,209;3,155)	0,7636	0,823	(0,230;2,939)	0,7637	-0,012	(-0,091;0,067)	0,7629
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	40 (56,3)	31 (42,5)	1,748	(0,904;3,382)	0,0971	1,327	(0,948;1,857)	0,0997	0,139	(-0,023;0,300)	0,0928
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	9 (12,7)	4 (5,5)	2,504	(0,734;8,539)	0,1425	2,313	(0,746;7,173)	0,1463	0,072	(-0,021;0,165)	0,1308
PA assoziiertes UE - n (%)	24 (33,8)	30 (41,1)	0,732	(0,372;1,441)	0,3667	0,823	(0,537;1,259)	0,3686	-0,073	(-0,231;0,085)	0,3645
PA assoziiertes SUE - n (%)	1 (1,4)	5 (6,8)	0,194	(0,022;1,706)	0,1394	0,206	(0,025;1,717)	0,1441	-0,054	(-0,119;0,010)	0,0962
Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalstörungen - n (%)	31 (43,7)	14 (19,2)	3,266	(1,546;6,900)	0,0019	2,277	(1,327;3,907)	0,0028	0,245	(0,098;0,391)	0,0011
Gastrointestinale Störungen - n (%)	35 (49,3)	26 (35,6)	1,757	(0,901;3,427)	0,0979	1,384	(0,939;2,041)	0,1009	0,137	(-0,023;0,297)	0,0937
Blut- und Lymphsystem-störungen - n (%)	7 (9,9)	34 (46,6)	0,125	(0,051;0,310)	<0,000 1	0,212	(0,100;0,446)	<0,000 1	-0,367	(-0,501;-0,233)	<0,0001

Kategorisierung des Blutungsereignisses nach SMQ 'HAEMORRHAGE' (NARROW) ohne Laborbegriffe und Vorzugsbegriffe 'THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA' (TTP); n= Anzahl der Probanden mit Ereignis, Der Nenner für die prozentuale Berechnung ist die Gesamtzahl der Probanden pro Behandlungsgruppe und pro Analysezeitraum in der Sicherheitspopulation. Statistiken wurden in SAS mit PROC LOGISTIC für die Odds Ratios und PROC FREQ für das Relative Risiko and Risikodifferenz berechnet. AEs werden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0) kodiert.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Bezogen auf den Gesamtstudienzeitraum, war die Anzahl an mindestens einem UE zwischen beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Signifikante Unterschiede wurden in der Anzahl der SUEs zu Gunsten von Caplacizumab beobachtet (Tabelle 4-60).

Insgesamt wurden mehr Patienten mit Blutungsereignissen im Caplacizumab-Arm berichtet (44 Patienten versus 34), was allerdings nicht statistisch signifikant war.

Erwähnenswert sind die signifikanten Unterschiede zu Ungunsten von Caplacizumab bei den Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalstörungen sowie den Blutungs- und Lymphstörungen.

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der UE während des Gesamtstudienzeitraums (Safety Population) in der HERCULES Studie

Anzahl an Patienten mit n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Mindestens ein UE	69 (97,2)	71 (97,3)
Mindestens ein SUE	28 (39,4)	39 (53,4)
Mindestens ein UE, welches zum Tod führte	1 (1,4) ^a	3 (4,1)
Mindestens ein UE aufgrund dessen das Studienmedikament abgesetzt wurde	5 (7,0)	9 (12,3)
Mindestens ein UE, welches zumindest als möglicherweise behandlungsbedingt betrachtet wurde	41 (57,7)	32 (43,8)
Mindestens ein SUE, welches zumindest als möglicherweise behandlungsbedingt betrachtet wurde	10 (14,1)	4 (5,5)
Mindestens ein Blutungsereignis (SMQ "Haemorrhage")	49 (69,0)	49 (67,1)
Mindestens ein Blutungsereignis (CRF dokumentiertes Ereignis mit einem erhöhten Blutungsrisiko)	47 (66,2)	36 (49,3)

Der Prozentsatz wurde anhand der Anzahl der Patienten in der Safety Population als Nenner berechnet.

^a Das Ereignis trat während der Nachbeobachtungsphase ohne aktive Behandlung auf und wurde vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der medikamentösen Studienbehandlung beurteilt.

Die Art der UE in der OL-Caplacizumab-Gruppe (N=28) stimmte mit denen der DB-Caplacizumab-Gruppe überein. In der OL-Caplacizumab-Gruppe wurden 25 Patienten (89,3%) mit mindestens einem UE gemeldet, von denen 20 (71,4%) mit einem UE behandelt wurden, das vom Prüfarzt als möglicherweise Studienmedikationsbedingt betrachtet wurde (Tabelle 4-61).

In der OL-Caplacizumab-Gruppe gab es keine Todesfälle. Sieben Patienten (25,0%) in der OL-Caplacizumab-Gruppe wurden mit mindestens einem SUE gemeldet, von denen 2 Patienten (7,1%) mit einem SUE gemeldet wurden, die vom Prüfarzt als möglicherweise studienmedikationsbedingt betrachtet wurde. Ein Patient (3,6%) wurde mit einem UE von TTP berichtet, welches gemäß Protokoll eine Unterbrechung der Studienmedikation erforderte.

Insgesamt wurden 22 Patienten (78,6%) in der OL-Caplacizumab-Gruppe mit mindestens einem blutungsbedingten unerwünschten Ereignis (basierend auf der SMQ "Blutung") berichtet. Wenn Daten von Blutungs-UEs berücksichtigt werden, die auf der Grundlage der

Beurteilung des Ereignisses durch den Prüfarzt erhoben wurden, wurden bei 21 Patienten (75,0%) in der OL-Caplacizumab-Gruppe Blutungs-UE berichtet.

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse während der open-Label Caplacizumab Behandlung sowie für die gesamte Caplacizumab Gruppe (Safety Population) in der HERCULES Studie

Anzahl an Patienten mit, n (%)	Open-label Caplacizumab (N = 28)	Gesamt Caplacizumab (OL+DB) (N = 97)
Mindestens ein UE	25 (89,3)	92 (94,8)
Mindestens ein SUE	7 (25,0)	34 (35,1)
Mindestens ein UE, welches zum Tod führte	0	1 (1,0) ^a
Mindestens ein UE aufgrund dessen das Studienmedikament abgesetzt wurde	1 (3,6)	6 (6,2)
Mindestens ein UE, welches zumindest als möglicherweise behandlungsbedingt betrachtet wurde	20 (71,4)	60 (61,9)
Mindestens ein SUE, welches zumindest als möglicherweise behandlungsbedingt betrachtet wurde	2 (7,1)	12 (12,4)
Mindestens ein Blutungsereignis (SMQ "Haemorrhage")	22 (78,6)	69 (71,1)
Mindestens ein Blutungsereignis (CRF dokumentiertes Ereignis mit einem erhöhten Blutungsrisiko)	21 (75,0)	67 (69,1)

a Das Ereignis trat während der Nachbeobachtungsphase ohne aktive Behandlung auf und wurde vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der medikamentösen Studienbehandlung bewertet.

Während des gesamten Studienzeitraums wurden 69 Patienten (97,2%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 71 Patienten (97,3%) in der DB-Placebo-Gruppe mit mindestens einem UE berichtet.

Die am häufigsten betroffenen SOCs waren:

- Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle (37 [52,1%] Patienten in der DB Caplacizumab und 36 [49,3%] Patienten in der DB-Placebo-Gruppe)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (36 [50,7%] bzw. 27 [37,0%])
- Erkrankungen des Nervensystems (32 [45,1%] bzw. 27 [37,0%] Probanden)

Nach preferred Terms waren die am häufigsten berichteten UE (Tabelle 4-62):

- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura wurde bei 9 Patienten (12,7%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 29 Patienten (39,7%) in der DB-Placebo Gruppe berichtet.
- Epistaxis wurde bei 23 Patienten (32,4%) in der DB- Caplacizumab-Gruppe und 2 Patienten (2,7%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet.

- Kopfschmerzen traten bei 16 Patienten (22,5%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 6 Patienten (8,2%) in der DB-Placebo Gruppe auf.

Tabelle 4-62: UE >5% (in mindestens einem Studienarm) während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Mindestens ein UE	69 (97,2)	71 (97,3)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	37 (52,1)	36 (49,3)
Blutung an der Katheter-Einstichstelle	5 (7,0)	5 (6,8)
Müdigkeit	10 (14,1)	6 (8,2)
Fieber	10 (14,1)	6 (8,2)
Periphere Ödeme	4 (5,6)	7 (9,6)
Schwäche	3 (4,2)	4 (5,5)
Brustschmerzen	1 (1,4)	5 (6,8)
Schmerzen an der Katheter-Einstichstelle	1 (1,4)	5 (6,8)
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (1,4)	4 (5,5)
Schmerzen	4 (5,6)	1 (1,4)
Gastrointestinale Störungen	36 (50,7)	27 (37,0)
Übelkeit	10 (14,1)	7 (9,6)
Zahnfleischbluten	13 (18,3)	1 (1,4)
Verstopfung	7 (9,9)	5 (6,8)
Durchfall	7 (9,9)	5 (6,8)
Bauchschmerzen	5 (7,0)	4 (5,5)
Erbrechen	3 (4,2)	4 (5,5)
Störungen des Nervensystems	32 (45,1)	27 (37,0)
Kopfschmerzen	16 (22,5)	6 (8,2)
Schwindel	7 (9,9)	8 (11,0)
Parästhesien	8 (11,3)	6 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	32 (45,1)	14 (19,2)
Nasenbluten	23 (32,4)	2 (2,7)
Kurzatmigkeit	7 (9,9)	2 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (35,2)	16 (21,9)
Harnwegsinfektionen	4 (5,6)	4 (5,5)
Virale Infektion der oberen Atemwege	4 (5,6)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (32,4)	28 (38,4)
Nesselsucht	12 (16,9)	5 (6,8)
Ausschlag	5 (7,0)	9 (12,3)
Juckreiz	5 (7,0)	6 (8,2)
Petechien	4 (5,6)	5 (6,8)
Ekchymose	2 (2,8)	4 (5,5)
Muskel – und Bindegewebsstörungen	20 (28,2)	20 (27,4)
Schmerzen in den Extremitäten	4 (5,6)	6 (8,2)
Gelenkschmerzen	4 (5,6)	3 (4,1)
Rückenschmerzen	5 (7,0)	3 (4,1)
Muskelschwäche	4 (5,6)	2 (2,7)
Herzerkrankungen	16 (22,5)	14 (19,2)
Sinustachykardie	4 (5,6)	3 (4,1)
Tachykardien	2 (2,8)	4 (5,5)
Psychische Störungen	16 (22,5)	22 (30,1)
Schlaflosigkeit	6 (8,5)	8 (11,0)
Angst	4 (5,6)	6 (8,2)
Unruhe	5 (7,0)	4 (5,5)

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Blut – und Lymphsystemstörungen	15 (21,1)	35 (47,9)
Thrombotische thrombozytopenische purpura	9 (12,7)	29 (39,7)
Anämie	4 (5,6)	6 (8,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (21,1)	26 (35,6)
Kaliummangel	6 (8,5)	14 (19,2)
Hyperglykämie	4 (5,6)	4 (5,5)
Kalziummangel	1 (1,4)	5 (6,8)
Gefäßerkrankungen	15 (21,1)	14 (19,2)
Hypertonie	4 (5,6)	8 (11,0)
Hypotenie	4 (5,6)	2 (2,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	12 (16,9)	4 (5,5)
Vaginalblutungen	4 (5,6)	2 (2,7)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	11 (15,5)	18 (24,7)
Prellungen	5 (7,0)	10 (13,7)
Untersuchungen	10 (14,1)	12 (16,4)
Erkrankungen der Nieren -und Harnwege	8 (11,3)	11 (15,1)
Hämaturie	5 (7,0)	2 (2,7)
Augenerkrankungen	8 (11,3)	7 (9,6)
verschwommenes Sehen	5 (6,8)	5 (7,0)

Der Prozentsatz wurde anhand der Anzahl der Patienten in der Sicherheitspopulation als Nenner berechnet

UEs wurden bei 40 Patienten (56,3%) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 31 Patienten (42,5%) in der Placebo-Gruppe während des Gesamtbehandlungszeitraums berichtet. Während der täglichen PA-Periode wurden behandlungsbedingte UE bei 24 Patienten (33,8%) bei Caplacizumab und bei 22 Patienten (30,1%) in der Placebogruppe berichtet. In der post-täglichen PA-Phase wurden behandlungsbezogene UE bei 30 Patienten (46,2%) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 15 Patienten (23,4%) in der Placebo-Gruppe berichtet. Während der 28-tägigen FU-Periode wurden behandlungsbedingte UE bei 2 Patienten (3,0%) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 2 Patienten (5,1%) in der Placebo-Gruppe berichtet.

Während des des Gesamtbehandlungszeitraums waren behandlungsbedingte UEs, die am häufigsten in der Caplacizumab -Gruppe berichtet wurden, folgende SOCs:

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 18 Patienten (25,4%); tägliche PA-Periode: 6 Patienten (8,5%); Post-tägliche PA-Periode: 14 Patienten (21,5%).
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 16 Patienten (22,5%); tägliche PA-Periode: 9 Patienten (12,7%); Post-tägliche PA-Periode: 9 Patienten (13,8%).

Die am häufigsten berichteten therapiebedingten UEs in der Caplacizumab-Gruppe während des Gesamtbehandlungszeitraums waren:

- Epistaxis: 17 Patienten (23,9%); tägliche PA-Periode: 5 Patienten (7,0%); Post-tägliche PA-Periode: 14 Patienten (21,5%).

- Zahnfleischbluten: 8 Patientenn (11,3%); tägliche PA-Periode: 6 Patienten (8,5%); Post-tägliche PA-Periode: 3 Patienten (4,6%).

Behandlungsbedingte Ereignisse der Epistaxis in der Caplacizumab-Gruppe tendierten dazu, mit höherer Inzidenz während der post-täglichen PA-Periode (Epistaxis: 14 Patienten [21,5%]) im Vergleich zur täglichen PA-Periode (Epistaxis: 5 Patienten [7%]) aufzutreten.

Die Anteile von Patienten mit Blutungen an der Katheterinjektionsstelle war identisch in den beiden Behandlungsarmen (jeweils 5 Patienten – 6,8% im Placebo-Arm und 7,0% im Caplacizumab-Arm) (siehe Tabelle 4-63).

Epistaxis sowie Zahnfleischbluten wurden im Caplacizumab-Arm signifikant häufiger berichtet (29,6% Epistaxis; 16,9% Zahnfleischbluten) im Vergleich zum Placebo-Arm (2,7% Epistaxis; 1,4% Zahnfleischbluten). Quetschungen / Prellungen (13,7%), Petechien (6,8%) sowie Ekchymosen (5,5%) traten im Placebo-Arm etwas häufiger auf im Vergleich zu Caplacizumab (7,0% Quetschungen / Prellungen; 2,8% Petechien; 2,8% Ekchymosen). Vaginale Blutungen und Hämaturien traten leicht häufiger im Caplacizumab-Arm auf.

Epistaxis und Zahnfleischbluten, beides Ereignisse, welche mit dem Wirkmechanismus von Caplacizumab in Verbindung gebracht werden können, waren die einzigen UEs mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten des Placebo Arms.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse HERCULES Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB Studienzeitraum (Safety Population)

Anzahl der Patienten mit - n (%)	Placebo	Caplacizumab	Odds-Ratio			Relatives Risiko			Risikodifferenz		
	(N=73) n (%)	(N=71) n (%)	OR	(95% KI)	p-Wert	RR	(95% KI)	p-Wert	RD	(95% KI)	p-Wert
Blutungen an der Katheterinjektionsstelle	5 (6.8)	5 (7.0)	1.030	(0.285;3.724)	0.9637	1.028	(0.311;3.399)	0.9637	0.002	(-0.081;0.085)	0.9637
Epistaxis	2 (2.7)	21 (29.6)	14.91	(3.344;66.48)	0.0004	10.80	(2.627;44.36)	0.001	0.268	(0.156;0.381)	<0.0001
Zahnfleischbluten	1 (1.4)	12 (16.9)	14.64	(1.850;115.9)	0.011	12.34	(1.647;92.42)	0.0145	0.155	(0.064;0.246)	0.0008
Quetschung / Prellung	10 (13.7)	5 (7.0)	0.477	(0.155;1.474)	0.1986	0.514	(0.185;1.429)	0.2022	-0.067	(-0.165;0.032)	0.1867
Ekchymose	4 (5.5)	2 (2.8)	0.500	(0.089;2.820)	0.4323	0.514	(0.097;2.719)	0.4337	-0.027	(-0.091;0.038)	0.421
Petechien	5 (6.8)	2 (2.8)	0.394	(0.074;2.102)	0.2757	0.411	(0.082;2.051)	0.2785	-0.040	(-0.110;0.029)	0.2559
Vaginale Blutung	2 (2.7)	4 (5.6)	2.119	(0.376;11.95)	0.3948	2.056	(0.389;10.88)	0.3963	0.029	(-0.036;0.094)	0.3858
Hämaturie	2 (2.7)	4 (5.6)	2.119	(0.376;11.95)	0.3948	2.056	(0.389;10.88)	0.3963	0.029	(-0.036;0.094)	0.3858

Blutungsereignisse wurden basierend auf dem SMQ 'HAEMORRHAGE' (NARROW) ohne die Laborparameter extrahiert. Der Denominator der Proportionsberechnung (Prozent) ist die Gesamtpopulation pro Behandlungsarm in der Safetypopulation. Die statistischen Maßzahlen wurden mit SAS und deren PROC LOGISTIC für die Odds Ratios und PROC FREQ für die Relativen Risiken sowie der Risikodifferenz berechnet. Es gab eine „Continuity Correction“ von 0.5 bei der Berechnung der Odds Ratios, wenn kein Ereignis eingetreten ist. UEs wurden gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 20.0) kodiert.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Es gab keine größeren Ungleichgewichte im UE-Schweregrad zwischen den Behandlungsperioden.

Vier Patienten starben während der Studie, drei Patienten während des Gesamtbehandlungszeitraums (alle in der Placebo-Gruppe) und ein Patient während der behandlungsfreien Nachbeobachtungszeit (in der Caplacizumab-Gruppe). Alle diese Todesfälle wurden als TTP-bezogen bewertet.

Während Caplacizumab des gesamten Studienzeitraums wurden SUEs für 28 Patienten (39,4%) in der DB- Caplacizumab-Gruppe und 39 Patienten (53,4%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Per Protokoll mussten Rezidive als SUE gemeldet werden. Die am häufigsten berichtete SUE war thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, die bei 9 Patienten in der DB- Caplacizumab-Gruppe (12,7 %) und 29 Patienten (39,7%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet wurde (Tabelle 4-64).

SUE, die in der DB- Caplacizumab-Gruppe mit höherer Inzidenz als in der DB-Placebogruppe auftraten, lagen in den SOCs von:

- Gastrointestinale Störungen; DB-Caplacizumab-Gruppe: 5 Patienten (7,0%); DB-Placebo-Gruppe: 1 Patient (1,4%).
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums; DB- Caplacizumab-Gruppe: 5 Patienten (7,0%); DB Placebo-Gruppe: 2 Patienten (2,7%).
- Herzerkrankungen; DB-Caplacizumab-Gruppe: 4 Patienten (5,6%); DB-Placebo-Gruppe: 1 Patient (1,4%).

SUEs von Herzerkrankungen wurden für 4 Patienten in der DB- Caplacizumab -Gruppe und 1 Patient in der Placebo-Gruppe berichtet. Alle bis auf eines der Ereignisse wurden vom Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament assoziiert betrachtet.

SUEs der Epistaxis wurden vom Prüfarzt als mindestens möglicherweise mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend beurteilt. Die SUE der Lungenembolie wurde vom Prüfarzt als nicht mit dem Studienmedikament assoziiert angesehen. Alle in der DB-Caplacizumab-Gruppe berichteten SUEs der Kategorie Atemwegserkrankungen wurden zu dem Zeitpunkt, zu dem die Patienten die Studie abgeschlossen hatten, gelöst.

Die SUEs der Zahnfleischblutung, der oberen gastrointestinalen Blutung und der Hämatemesis wurden vom Prüfarzt als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend bewertet. Die SUEs von Colitis und Magengeschwüren wurden vom Prüfarzt nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht. Alle gastrointestinalen Störungen, die in der DB- Caplacizumab-Gruppe berichtet wurden, waren zu dem Zeitpunkt, zu dem die Patienten die Studie abgeschlossen hatten, gelöst.

SUEs, die in der DB-Placebo-Gruppe im Vergleich zur DB- Caplacizumab-Gruppe mit höherer Inzidenz auftraten, traten als Blut- und Lymphsystemstörungen nach SOC auf (DB-Caplacizumab-Gruppe: 9 Patienten [12,7%]; DB Placebo-Gruppe: 30 Patienten [41,1%]).

Gemäß der preferred Terms waren weitere SUEs, die in mehr als einem Patienten gemeldet wurden, wie folgt:

- Kopfschmerzen wurden bei 2 Patienten (2,8%) in der DB- Caplacizumab-Gruppe und bei keinem Patienten in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Der Kopfschmerz löste sich in einem Patienten auf und löste sich beim anderen Patienten zum Zeitpunkt des Studienabschlusses ebenfalls auf.
- Epistaxis wurde bei 4 Patienten (5,6%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und bei keinem Patienten in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Alle Ereignisse der Epistaxis wurden bis zum Abschluss der Studie gelöst.
- Ein septischer Schock wurde bei keinem Patienten in der DB-Caplacizumab-Gruppe und bei 2 Patienten (2,7%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Ein Fall eines septischen Schocks hatte einen tödlichen Ausgang, und ein Ereignis wurde bis zum Abschluss des Studienabschlusses gelöst.
- Anaphylaktische Transfusionsreaktion wurde bei keinem Patienten in der DB-Caplacizumab-Gruppe und bei 3 Patienten (4,1%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Alle Ereignisse der anaphylaktischen Transfusionsreaktion wurden zum Zeitpunkt des Studienabschlusses gelöst.

Alle anderen SUEs wurden in nicht mehr als 1 Patienten pro Behandlungsgruppe berichtet.

Tabelle 4-64: SUE pro Behandlungsgruppe während der gesamten Studienperiode (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Mindestens ein SUE	28 (39,4)	39 (53,4)
Blut- und Lymphsystemstörungen	9 (12,7)	30 (41,1)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	9 (12,7)	29 (39,7)
Thrombotische Mikroangiopathie	0	1 (1,4)
Gastrointestinale Störungen	5 (7,0)	1 (1,4)
Zahnfleischbluten	1 (1,4)	0
Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt	1 (1,4)	0
Entzündungen des Darmes	1 (1,4)	0
Blutendes Magengeschwür	1 (1,4)	0
Gastrointestinale Nekrosen	0	1 (1,4)
Bluterbrechen	1 (1,4)	0
Minderdurchblutung des Darms	0	1 (1,4)
Perforation des Darms	0	1 (1,4)
Dünndarmverschluss	0	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (7,0)	2 (2,7)
Nasenbluten	4 (5,6)	0
Hypoxie	0	1 (1,4)
Atemnot	0	1 (1,4)
Lungenembolie	1 (1,4)	0
Herzerkrankungen	4 (5,6)	1 (1,4)
Myokardinfarkt	1 (1,4)	1 (1,4)
Spasmus der Koronararterien	1 (1,4)	0
Herz-Tamponade	1 (1,4)	0
Kardiogener Schock	1 (1,4)	0
Kammerflimmern	1 (1,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,6)	2 (2,7)
Kopfschmerzen	2 (2,8)	0
Zerebrale Minderdurchblutung	1 (1,4)	0
Enzephalopathie	1 (1,4)	0
Hämorrhagischer Transformationsschlaganfall	0	1 (1,4)
Hemiparese	0	1 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,2)	2 (2,7)
Septischer Schock	0	2 (2,7)
Bakterieämie	1 (1,4)	0
Gerätespezifische Sepsis	1 (1,4)	0
Divertikulitis	1 (1,4)	0
Muskel- und Bindegewebsstörungen	2 (2,8)	0
Schmerzen in den Extremitäten	1 (1,4)	0
Gelenkerkrankungen	1 (1,4)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	2 (2,8)	0
Menorrhagie	1 (1,4)	0
Blutende Ovarialzysten	1 (1,4)	0
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	1 (1,4)	3 (4,1)
Anaphylaktische Transfusionsreaktion	0	3 (4,1)
Subarachnoidalblutung	1 (1,4)	0
Untersuchungen	1 (1,4)	1 (1,4)

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Ciplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	1 (1,4)
Thrombozytenzahl verringert	1 (1,4)	0
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	1 (1,4)	1 (1,4)
Schwäche	1 (1,4)	0
Systemische Entzündungsreaktion des Organismus	0	1 (1,4)
Erkrankungen der Leber und Galle	1 (1,4)	1 (1,4)
Gallengangsteine	1 (1,4)	0
Gallenblasenentzündung	0	1 (1,4)
Nekrose der Gallenblase	0	1 (1,4)
Störungen des Immunsystems	1 (1,4)	0
Serumkrankheit	1 (1,4)	0
Gefäßkrankungen	0	2 (2,8)
Tiefe Venenthrombose	0	1 (1,4)
Jugularvenenthrombose	0	1 (1,4)

Blutungs-UEs wurden bei 49 Patienten (69,0%) im DB- Ciplacizumab Studienarm und bei 49 Patienten (67,1%) in der DB-Placebo-Gruppe während des gesamten Studienzeitraums berichtet (Tabelle 4-65). Zu beachten ist, dass die Ergebnisse aller Blutungs-UE, die auf SMQ "Hämorrhagie" basieren, den Begriff TPP enthalten.

UEs die im Vergleich zur DB-Placebo-Gruppe in der DB-Ciplacizumab -Gruppe häufiger vorkamen, waren Epistaxis (DB- Ciplacizumab -Gruppe: 23 Patienten [32,4%]; DB-Placebo-Gruppe: 2 Patienten [2,7%]) und Zahnfleischbluten (DB- Ciplacizumab -Gruppe: 13 Patienten [18.3]; DB-Placebo-Gruppe: 1 Patient [1.4]).

Mit Ausnahme von TTP war Kontusion in der DB-Placebo-Gruppe häufiger im Vergleich zur DB- Ciplacizumab-Gruppe (DB-Ciplacizumab-Gruppe: 5 Patienten [7,0%]; DB-Placebo-Gruppe: 10 Patienten [13,7%]).

Tabelle 4-65: Blutungs UEs (SMQ) während der gesamten Studienperiode für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Ciplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Jede Blutungs-UE (SMQ)	49 (69,0)	49 (67,1)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	12 (16,9)	14 (19,2)
Blutungen an der Katheter-Einstichstelle	5 (7,0)	5 (6,8)
Blaue Flecken an der Injektionsstelle	3 (4,2)	3 (4,1)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (1,4)	3 (4,1)
Blutungen an der Injektionsstelle	3 (4,2)	0
Blutergüsse durch Gefäßpunktion	0	2 (2,7)
Blutungen durch Gefäßpunktion	1 (1,4)	1 (1,4)
Blutergüsse an der Applikationsstelle	0	0
Blutungen an der Applikationsstelle	0	0
Blaue Flecken an der Katheter-Einstichstelle	0	0

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Blutergüsse an der Katheter-Einstichstelle	0	0
Gastrointestinale Störungen	20 (28,2)	2 (2,7)
Zahnfleischbluten	13 (18,3)	1 (1,4)
Blutstuhl	2 (2,8)	0
Rektale Blutungen	3 (4,2)	0
Lippen Blutungen	0	0
Blutungen im Mund	0	1 (1,4)
Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts	1 (1,4)	0
Blutergüsse auf der Bauchdecke	1 (1,4)	0
Blutendes Magengeschwür	1 (1,4)	0
Bluterbrechen	1 (1,4)	0
Teerstuhl	1 (1,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,4)	1 (1,4)
Hämorrhagischer Hirninfarkt	1 (1,4)	0
Hämorrhagischer Transformationsschlaganfall	0	1 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (8,5)	8 (11,0)
Petechien	4 (5,6)	5 (6,8)
Ecchymose	2 (2,8)	4 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (35,2)	2 (2,7)
Nasenbluten	23 (32,4)	2 (2,7)
Husten mit blutigem Auswurf	2 (2,8)	0
Blut- und Lymphsystemstörungen	9 (12,7)	29 (39,7)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	9 (12,7)	29 (39,7)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	6 (8,5)	11 (15,1)
Prellungen	5 (7,0)	10 (13,7)
Post-prozedurales Hämatom	0	1 (1,4)
Subarachnoidalblutung	1 (1,4)	0
Gefäßerkrankungen	3 (4,2)	2 (2,7)
Blutergüsse	3 (4,2)	2 (2,7)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	5 (7,0)	2 (2,7)
Hämaturie	5 (7,0)	2 (2,7)
Erkrankungen der Geschlechtorgane und der Brust	7 (9,9)	3 (4,1)
Vaginalblutungen	4 (5,6)	2 (2,7)
Menorrhagie	3 (4,2)	1 (1,4)
Blutende Ovarialzysten	1 (1,4)	0
Augenerkrankungen	1 (1,4)	0
Augenblutungen	1 (1,4)	0
Behandlungs- und Untersuchungsverfahren	1 (1,4)	0
Adstringierende Therapie	1 (1,4)	0

Bei 8 Patienten (11,3%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 3 Patienten (4,1%) in der DB-Placebo-Gruppe wurden behandlungsbedingte Blutungen berichtet. Die am häufigsten berichteten Blutungs-SUE war Epistaxis, die bei 4 Patienten (5,6%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und keinem Patienten in der DB-Placebo-Gruppe berichtet wurde (Tabelle 4-66).

Alle studienmedikationsbedingten Blutungs-SUEs in der DB-Caplacizumab-Gruppe wurden bis zum Abschluss der Studien erfolgreich behandelt.

Tabelle 4-66: Blutungs-SUEs während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Mindestens ein schwerwiegendes Blutungsereignis (SMQ)	8 (11,3)	3 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (5,6)	0
Nasenbluten	4 (5,6)	0
Gastrointestinale Störungen	3 (4,2)	0
Zahnfleischbluten	1 (1,4)	0
Blutungen des oberen Gastrointestinal trakts	1 (1,4)	0
Bluterbrechen	1 (1,4)	0
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	1 (1,4)	0
Subarachnoidalblutung	1 (1,4)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	1 (1,4)	0
Menorrhagie	1 (1,4)	0
Blut- und Lymphsystemstörungen	0	2 (2,7)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	0	2 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (1,4)
Hämorrhagischer Transformationsschlaganfall	0	1 (1,4)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im DB/SB-Studienzeitraum wurden 106 Patienten insgesamt 132,3 Monate lang mit Caplacizumab behandelt, und 110 Patienten wurden insgesamt 109,2 Monate lang einem Placebo ausgesetzt.

Für bestimmte unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden zusätzliche Analysen durchgeführt um die Effektschätzer zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermitteln (16, 17). Diese Analysen wurden für den DB/SB Behandlungszeitraum durchgeführt; diese sind in Tabelle 4-67 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 96,2% (n=102 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,5% (n=105 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,01; 95%KI: 0,95; 1,07; p=0,776).

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 29,2% (n=31 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 49,1% (n=54 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,60; 95%KI: 0,42; 0,85; p=0,004).

Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten DB/SB Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,02; 0,98; p=0,048). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignisse (ohne TTP)** lag bei 60,4% (n=464 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,7% (n=47 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,41; 95%KI: 1,08; 1,84; p=0,011).

Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 6,6% (n=7 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 10,0% (n=11 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,66 [95%KI: 0,27; 1,64; p=0,371]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 6,6% (n=7 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,3% (n=8 Patienten) in der Placebo-Gruppe.

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,91 [95%KI: 0,34; 2,42; p=0,847]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,6% (n=60 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 32,7% (n=36 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,73 [95%KI: 1,26; 2,37; p<0,001]). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,3% (n=13 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 3,34 [95%KI: 1,14; 10,02]; p=0,029). **Diese Ergebnisse könnten durch das einfach-verblindete Studiendesign der Phase-II-Studie (TITAN) beeinflusst worden sein.**

Der Anteil der Patienten mit **PA assoziierten UEs** lag bei 40,6% (n=43 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 45,5% (n=50 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR 0,89 [95%KI: 0,66; 1,22]; p=0,469). Der Anteil der Patienten mit **PA assoziierten SUEs** lag bei 3,8% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,4% (n=7 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR 0,59 [95%KI: 0,18; 1,97]; p=0,39).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse in der DB/SB Studienperiode (Safety Population) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Anzahl der Patienten mit - n (%)	Caplacizumab	Placebo	Odds-Ratio			Relatives Risiko			Risikodifferenz		
	(N=106)	(N=110)	OR	(95% KI)	p-Wert	RR	(95% KI)	p-Wert	RD	(95% KI)	p-Wert
Mindestens ein UE - n (%)	102 (96,2)	105 (95,5)	1,214	(0,317, 4,65)	0,7769	1,008	(0,954, 1,066)	0,7762	0,008	(-0,045, 0,061)	0,7762
Mindestens ein SUE - n (%)	31 (29,2)	54 (49,1)	0,429	(0,245, 0,751)	0,0031	0,596	(0,419, 0,847)	0,0039	-0,198	(-0,326, -0,071)	0,0023
Mindestens ein UE mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	4 (3,6)	Peto OR 0,14	(0,02; 0,98)	0,048	NA	(NA, NA)	NA	-0,036	(-0,089, -0,000)	0,049
Mindestens ein Blutungsereignis (ohne TTP) - n (%)	64 (60,4)	47 (42,7)	2,043	(1,187, 3,513)	0,0099	1,413	(1,083, 1,843)	0,0108	0,177	(0,045, 0,308)	0,0084
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	7 (6,6)	11 (10,0)	0,636	(0,237, 1,709)	0,3699	0,66	(0,266, 1,639)	0,3711	-0,034	(-0,107, 0,039)	0,3641
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	7 (6,6)	8 (7,3)	0,902	(0,315, 2,58)	0,8467	0,908	(0,341, 2,416)	0,8468	-0,007	(-0,074, 0,061)	0,8466
UEs mit dem Studienmedikament assoziiert - n (%)	60 (56,6)	36 (32,7)	2,681	(1,542, 4,662)	0,0005	1,73	(1,262, 2,371)	0,0007	0,239	(0,11, 0,368)	0,0003
SUEs mit dem Studienmedikament assoziiert - n (%)	13 (12,3)	4 (3,6)	3,703	(1,167, 11,75)	0,0263	3,373	(1,136, 10,016)	0,0286	0,086	(0,015, 0,158)	0,0182
PA assoziiertes UE - n (%)	43 (40,6)	50 (45,5)	0,819	(0,477, 1,405)	0,4684	0,892	(0,656, 1,215)	0,4694	-0,049	(-0,181, 0,083)	0,4676
PA assoziiertes SUE - n (%)	4 (3,8)	7 (6,4)	0,577	(0,164, 2,031)	0,3919	0,593	(0,179, 1,967)	0,3930	-0,026	(-0,084, 0,032)	0,3838
Atemwegs-, Thorax- & Mediastinalstörungen - n (%)	45 (42,5)	25 (22,7)	2,508	(1,391, 4,521)	0,0022	1,868	(1,24, 2,814)	0,0028	0,197	(0,075, 0,32)	0,0016
Gastrointestinale Störungen - n (%)	56 (52,8)	47 (42,7)	1,501	(0,878, 2,568)	0,1379	1,236	(0,933, 1,638)	0,1393	0,101	(-0,032, 0,234)	0,1353
Blut- und Lymphsystemstörungen - n (%)	15 (14,2)	51 (46,4)	0,191	(0,098, 0,37)	<0,0001	0,305	(0,183, 0,508)	<0,0001	-0,322	(-0,437, -0,208)	<0,0001

UEs werden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0 oder höher) codiert. N = Anzahl der Personen im Sicherheitsanalyse-Set; n = Anzahl der Subjekte mit Ereignissen; % = Prozentsatz von n basierend auf N; [1] Odds-Ratio-Test nach der Wald-Methode. Asymptotische Konfidenzintervalle und Signifikanztests wurden mit SAS PROC LOGISTIC [2] durchgeführt. Relative Risiko- und Risikodifferenztests nach der Wald-Methode. Asymptotische Konfidenzintervalle und Signifikanztests mit SAS PROC FREQ

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Während der DB / SB-Periode wurden 790 UE bei 102 Patienten (96,2%) in der Caplacizumab-Gruppe und 897 UE bei 105 Patienten (95,5%) in der Placebo-Gruppe berichtet (Tabelle 4-68).

Die am häufigsten betroffenen SOCs waren:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (56 [52,8%] und 47 [42,7%] Patienten in den Caplacizumab- bzw. Placebo-Gruppen).
- Allgemeine Störungen und Zustände der Applikationsstelle (54 [50,9%] bzw. 54 [49,1%] Patienten).
- Erkrankungen des Nervensystems (44 [41,5%] bzw. 48 [43,6%]).

Von PT waren die am häufigsten berichteten UE:

- TTP bei 6 Patienten (5,7%) und 39 Patienten (35,5%) in den Caplacizumab- bzw. Placebo-Gruppen.
- Epistaxis bei 31 Patienten (29,2%) und 6 Patienten (5,5%) in der Caplacizumab- bzw. der Placebo-Gruppe.
- Kopfschmerzen bei 22 Patienten (20,8%) und 15 Patienten (13,6%) in der Caplacizumab- bzw. der Placebo-Gruppe.

In der Caplacizumab-Gruppe traten Zahnfleischbluten (16,0% vs. 2,7%), Erschöpfung (15,1% vs. 9,1%), Epistaxis (29,2% vs. 5,5%), Kopfschmerzen (20,8% vs. 13,6%) und Urtikaria (14,2% vs. 6,4%) häufiger auf ($\geq 5\%$ Unterschied).

Ereignisse, die in der Placebo-Gruppe häufiger auftraten ($\geq 5\%$ Unterschied) als in der Caplacizumab-Gruppe, waren Hypokaliämie (20,0% vs. 12,3%), Hypokalzämie (6,4% vs. 0,9%), Hypertonie (12,7% vs. 4,7%), TTP (35,5% vs. 5,7%) und Anämie (10,9% vs. 4,7%).

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei die Blutungsereignisse, entsprechend dem Wirkmechanismus von Caplacizumab, gegenüber der Vergleichsbehandlung erwartungsgemäß erhöht sind.

Tabelle 4-68: UEs mit einer Inzidenz von > 5% nach SOC und PT in der DB/SB Studienperiode (Safety Population) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Organsystemklasse Preferred Term	Caplacizumab N=106			Placebo N=110			Relatives Risiko (95% CI)
	n	(%)	n*	n	(%)	n*	
Patienten mit mindestens einem UE	102	(96,2)	790	105	(95,5)	897	1,08 (0,95, 1,07)
Gastrointestinale Störungen	56	(52,8)	11,3	47	(42,7)	92	1,24 (0,93; 1,64)
Zahnfleischbluten	17	(16,0)	18	3	(2,7)	3	5,88 (1,77; 19,49)
Übelkeit	16	(15,1)	21	16	(14,5)	19	1,04 (0,55; 1,97)
Verstopfung	12	(11,3)	12	14	(12,7)	15	0,89 (0,43; 1,83)
Durchfall	8	(7,5)	9	7	(6,4)	7	1,19 (0,45; 3,16)
Bauchschmerzen	7	(6,6)	7	7	(6,4)	7	1,04 (0,38; 2,86)
Erbrechen	7	(6,6)	8	10	(9,1)	12	0,73 (0,29; 1,84)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	54	(50,9)	104	54	(49,1)	93	1,04 (0,79; 1,35)
Müdigkeit	16	(15,1)	16	10	(9,1)	11	1,66 (0,79; 3,49)
Fieber	14	(13,2)	17	12	(10,9)	12	1,21 (0,59; 2,50)
Blutungen an der Katheterstelle	6	(5,7)	7	5	(4,5)	5	1,25 (0,39; 3,96)
Blutungen an der Injektionsstelle	6	(5,7)	9	1	(0,9)	1	6,23 (0,76; 50,85)
Periphere Ödeme	4	(3,8)	4	8	(7,3)	10	0,52 (0,16; 1,67)
Schmerzen an der Katheterstelle	2	(1,9)	2	6	(5,5)	6	0,35 (0,07; 1,68)
Brustschmerzen	2	(1,9)	2	7	(6,4)	8	0,30 (0,06; 1,40)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	45	(42,5)	82	25	(22,7)	32	1,87 (1,24; 2,81)
Nasenbluten	31	(29,2)	49	6	(5,5)	10	5,36 (2,33; 12,33)
Dyspnoe	10	(9,4)	12	5	(4,5)	5	2,08 (0,73; 5,87)
Erkrankungen des Nervensystems	44	(41,5)	88	48	(43,6)	109	0,95 (0,70; 1,30)
Kopfschmerzen	22	(20,8)	29	15	(13,6)	29	1,52 (0,84; 2,77)
Paresthesien	13	(12,3)	16	11	(10,0)	17	1,23 (0,58; 2,62)
Schwindel	9	(8,5)	10	10	(9,1)	10	0,93 (0,40; 2,21)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	35	(33,0)	59	35	(31,8)	60	1,04 (0,71; 1,53)
Nesselsucht	15	(14,2)	19	7	(6,4)	11	2,22 (0,94; 5,24)
Juckreiz	8	(7,5)	9	8	(7,3)	10	1,04 (0,40; 2,66)
Ausschlag	7	(6,6)	10	10	(9,1)	12	0,73 (0,29; 1,84)
Ecchymose	2	(1,9)	2	6	(5,5)	6	0,35 (0,07; 1,68)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30	(28,3)	40	23	(20,9)	30	1,35 (0,84; 2,17)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	6	(5,7)	8	4	(3,6)	4	1,56 (0,45; 5,36)
Muskel- und Bindegewebsstörungen	28	(26,4)	47	28	(25,5)	48	1,04 (0,66; 1,63)
Rückenschmerzen	7	(6,6)	7	4	(3,6)	4	1,82 (0,55; 6,02)
Myalgien	6	(5,7)	7	2	(1,8)	3	3,11 (0,64; 15,08)
Schmerzen in den Extremitäten	6	(5,7)	6	10	(9,1)	14	0,62 (0,23; 1,65)
Muskulärer Spasmus	5	(4,7)	8	6	(5,5)	8	0,86 (0,27; 2,75)
Gelenkschmerzen	3	(2,8)	3	8	(7,3)	10	0,39 (0,11; 1,43)
Psychische Störungen	27	(25,5)	35	38	(34,5)	53	0,74 (0,49; 1,12)
Schlaflosigkeit	11	(10,4)	12	13	(11,8)	15	0,88 (0,41; 1,87)
Angst	7	(6,6)	7	11	(10,0)	11	0,66 (0,27; 1,64)

Organsystemklasse Preferred Term	Caplacizumab N=106			Placebo N=110			Relatives Risiko (95% CI)
	n	(%)	n*	n	(%)	n*	
Unruhe	6	(5,7)	7	9	(8,2)	9	0,69 (0,26; 1,88)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	26	(24,5)	39	41	(37,3)	69	0,66 (0,44; 0,99)
Hypokalämie	13	(12,3)	14	22	(20,0)	25	0,61 (0,33; 1,15)
Hyperglykämie	6	(5,7)	6	8	(7,3)	13	0,78 (0,28; 2,17)
Hypokalzämie	1	(0,9)	6	7	(6,4)	10	0,15 (0,02; 1,18)
Gefäßerkrankungen	20	(18,9)	26	26	(23,6)	34	0,80 (0,48; 1,34)
Hypotonie	7	(6,6)	7	4	(3,6)	5	1,82 (0,55; 6,02)
Hypertonie	5	(4,7)	6	14	(12,7)	15	0,37 (0,14; 0,99)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	18	(17,0)	26	23	(20,9)	40	0,81 (0,47; 1,42)
Prellungen	9	(8,5)	13	12	(10,9)	26	0,78 (0,34; 1,77)
Blut- und Lymphsystemstörungen	15	(14,2)	16	51	(46,4)	87	0,31 (0,18; 0,51)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	6	(5,7)	6	39	(35,5)	41	0,16 (0,07; 0,36)
Anämie	5	(4,7)	5	12	(10,9)	35	0,43 (0,16; 1,19)
Erkrankungen der Augen	10	(9,4)	12	12	(10,9)	15	0,86 (0,39; 1,92)
Augenbluten	6	(5,7)	6	6	(5,5)	6	1,04 (0,35; 3,12)

Im DB/SB Studienzeitraum hatten ähnlich viele Patienten in beiden Behandlungsarmen Blutungen an der Katheterinjektionsstelle (4,5%; 5 Patienten in der Placebo-Gruppe und 5,7%; 6 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe) (siehe Tabelle 4-69).

Epistaxis und Zahnfleischbluten, beides Ereignisse, welche mit dem Wirkmechanismus von Caplacizumab in Verbindung gebracht werden kann, waren zwei von drei UEs mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten des Placebo-Arms. Berichte über Blutungen an der Injektionsstelle waren ebenfalls signifikant höher im Caplacizumab-Arm (1 versus 6 Ereignisse).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse Meta-Analyse (gepoolte Analyse) – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB/SB Studienzeitraum (Safety Population)

Anzahl der Patienten mit - n (%)	Placebo	Caplacizumab	Odds-Ratio			Relatives Risiko			Risikodifferenz		
	(N=110) n (%)	(N=106) n (%)	OR	(95% KI)	p-Wert	RR	(95% KI)	p-Wert	RD	(95% KI)	p-Wert
Zahnfleischbluten	3 (2,7)	17 (16,0)	6,813	(1,934; 23,997)	0,0028	5,881	(1,775; 19,486)	0,0038	0,133	(0,057; 0,209)	0,0006
Blutungen an der Katheterinjektionsstelle	5 (4,5)	6 (5,7)	1,26	(0,373; 4,259)	0,7100	1,245	(0,392; 3,958)	0,7101	0,011	(-0,048; 0,07)	0,7099
Blutungen an der Injektionsstelle	1 (0,9)	6 (5,7)	6,54	(0,774; 55,269)	0,0846	6,226	(0,762; 50,852)	0,0879	0,048	(0; 0,095)	0,0496
Quetschung / Prellung	12 (10,9)	9 (8,5)	0,758	(0,305; 1,88)	0,5496	0,778	(0,342; 1,771)	0,5501	-0,024	(-0,027; 0,009)	0,3151
Epistaxis	6 (5,5)	31 (29,2)	7,164	(2,846; 18,035)	<0,0001	5,362	(2,332; 12,326)	<0,0001	0,238	(0,141; 0,334)	<0,0001
Ekchymose	6 (5,5)	2 (1,9)	0,333	(0,066; 1,69)	0,1847	0,346	(0,071; 1,676)	0,1873	-0,036	(-0,085; 0,014)	0,1596

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (16, 17).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

TITAN

Subgruppenanalysen wurden in der Phase II RCT nach der Baseline ADAMTS13 Aktivität wie folgt durchgeführt:

- ADAMTS13 Aktivität <5%
- ADAMTS13 Aktivität \geq 5%

Die Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte Exazerbationen und Rückfälle durchgeführt.

Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde an die Daten angepasst, und zusätzlich zur Behandlung wurden signifikante (5% Signifikanzniveau) Kovariaten beibehalten.

HERCULES

Die Anzahl sowie Proportionen an Patienten wurden bei folgenden Subgruppen analysiert:

- Schweregrad der Erkrankung (bei Baseline)
- vorherige TTP Episode
- ADAMTS13 Aktivität (bei Baseline) - $<10\%$ vs $\geq 10\%$

Dabei wurden die Subgruppenanalysen für die Endpunkte untersucht:

- Rezidiv
- aTTP-bezogene Todesfälle, Rückfall, oder mindestens ein behandlungsbedingtes, schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis
- UEs nach Schweregrad der Erkrankung (bei Baseline)

Integrierte Analyse / Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Zu den sekundären Hauptendpunkten (aTTP bezogene Mortalität, Rückfall, oder zumindest ein behandlungsbedingtes schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis) wurden in der integrierten (gepoolten) Analyse (Meta-Analyse) der Einfluss des Alters, Geschlechts, Rasse und Region durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine post-hoc Subgruppenanalyse in Bezug auf die Rituximab-Gabe durchgeführt. Diese wurde auf Basis des integrierten Patientendatensatzes (TITAN & HERCULES) für die beiden Einzelstudien individuell durchgeführt und anschließend auch als integrierte / gepoolte Analyse. Dabei wurden folgende Patientengruppen definiert, die unabhängig voneinander analysiert wurden.

- Szenario A: ITT/SA-Patienten ohne Patienten mit Rituximab während der Studie (ITT/SA ohne RTX-Patienten)
- Szenario B: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Fronttherapie; definiert als Rituximab-Therapie während der anfänglichen täglichen Plasmaaustauschperiode (ITT/SA ohne RTX als Fronttherapie).
- Szenario C: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Begleittherapie während der Studie, definiert als Rituximab-Therapie nur in der post-täglichen Plasmaaustauschphase (ITT/SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie).

TITAN

Exazerbationen

Insgesamt hatten weniger Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe Exazerbationen im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe (3 [8,3%] Patienten in der Caplacizumab-

Behandlungsgruppe [95% KI: 1,8, 22,5] und 11 [28,2%] Patienten in der Placebo-Gruppe [95% CI: 15,0, 44,9]).

Eine Subgruppenanalyse durch ADAMTS13-Aktivität bei Baseline zeigt, dass in der Caplacizumab-behandlungsgruppe 2 Patienten mit einer Exazerbation eine ADAMTS13-Aktivität bei Baseline von <5% aufwiesen und 1 Patient eine ADAMTS13-Aktivität von \geq 5% bei Baseline aufwies. In der Placebo-Behandlungsgruppe hatte eine ähnliche Anzahl von Patienten mit Exazerbationen eine ADAMTS13-Aktivität von <5% bei Baseline (6 Patienten) wie diejenigen, die eine ADAMTS13-Aktivität von \geq 5% bei Baseline aufwiesen (5 Patienten).

Ähnliche Ergebnisse wurden von der Subgruppenanalyse durch ADAMTS13-Aktivität von <5% und \geq 5% am Tag 1 nach der letzten täglichen PA festgestellt (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Proportion an Patienten mit Exazerbationen innerhalb der ersten 30 Tage nach der initialen PA Therapie (ITT Population) in der TITAN Studie

			Caplacizumab	Placebo	Total
			N = 36	N = 39	N = 75
Exazerbationen von TTP	Insgesamt	Anzahl der Patienten, n (%)	3 (8,3)	11 (28,2)	14 (18,7)
		95 % KI	(1,8; 22,5)	(15,0; 44,9)	(10,6; 29,3)
	Baseline ADAMTS 13 Aktivität: < 5%	Anzahl der Patienten, n (%)	2 (5,6)	6 (15,4)	8 (10,7)
		95% KI	(1,2; 30,4)	(10,7; 50,2)	(8,4; 33,4)
	\geq 5%	Anzahl der Patienten, n (%)	1 (2,8)	5 (12,8)	6 (8,0)
		95% KI	(0,3; 48,2)	(12,8; 64,9)	(10,2; 48,4)
	ADAMTS 13 Aktivität Nach dem letzten Tag PE < 5%	Anzahl der Patienten, n (%)	2 (5,6)	5 (12,8)	7 (9,3)
		95% KI	(2,3; 51,8)	(35,9; 99,6)	(18,4; 67,1)
\geq 5%	Anzahl der Patienten, n (N)	1 (2,8)	4 (10,3)	5 (6,7)	
	95% KI	(0,1; 27,3)	(5,2; 40,3)	(4,2; 26,8)	

In einer Sensitivitätsanalyse des Anteils der Patienten mit Exazerbationen waren die Ergebnisse ähnlich zu denen in der ITT-Population, wobei weniger Patienten in der Caplacizumab-Gruppe Exazerbationen im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe hatten

(1 [10,0%] Patient in der Caplacizumab-Gruppe [95% KI: 0,3; 44,5] und 4 [26,7%] Patienten in der Placebo-Gruppe [95% KI: 7,8, 55,1]).

Bezüglich der Gruppe von Patienten, die vor der Randomisierung eine PA erhielten, gab es in dieser Subgruppe keine Exazerbationen in der Caplacizumab-Gruppe (siehe Abbildung 4-3). In dieser Population hatten zwei Patienten der Placebo-Gruppe eine Exazerbation, eine 7 Tage nach der ersten Medikamentengabe und eine nach 8 Tagen.

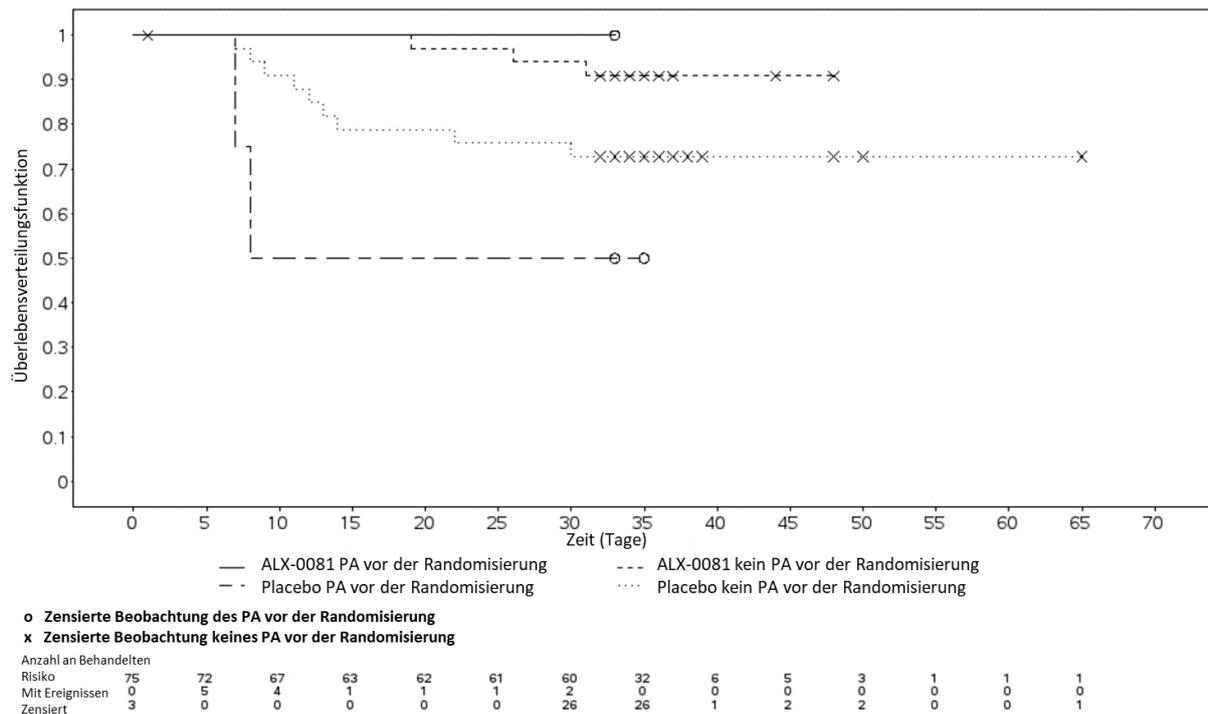


Abbildung 4-3: Zeit bis zur ersten Exazerbation (ITT Population) in der TITAN Studie

Rückfälle

Während des gesamten Studienzeitraums (bis zu 12 Monate) hatten mehr Patienten in der Caplacizumab-Gruppe einen Rückfall im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe (11 [30,6%]) in der Caplacizumab-Gruppe [95% KI: 16,3; 48,1] und 3 [7,7%] Patienten in der Placebo-Gruppe [95% KI: 1,6; 20,9].

Eine Subgruppenanalyse nach ADAMTS13-Aktivität von $<5\%$ und $\geq 5\%$ bei Baseline wurde bei Patienten durchgeführt, die einen Rückfall hatten. In der Caplacizumab-Gruppe hatten 6 Patienten, die einen Rückfall hatten, eine ADAMTS13-Aktivität bei Baseline von $<5\%$, und 1 Patient hatte eine ADAMTS13-Aktivität von $\geq 5\%$ bei Baseline. In der Placebo-Gruppe hatten die 3 Patienten, die einen Rückfall hatten, eine ADAMTS13-Aktivität bei Baseline von $<5\%$ (Tabelle 4-71).

Eine weitere Subgruppenanalyse nach ADAMTS13-Aktivität $<5\%$ und $\geq 5\%$ am Tag 1 nach der letzten täglichen PA wurde auch bei Patienten durchgeführt, die einen Rückfall hatten. In

der Caplacizumab-Gruppe hatten 4 Patienten, die einen Rückfall hatten, am Tag 1 nach der letzten täglichen PA eine Aktivität von ADAMTS13 von <5%, und 4 Patienten hatten am Tag 1 nach dem letzten Tag eine ADAMTS13-Aktivität von $\geq 5\%$ PE. In der Placebo-Gruppe hatte ein Patient, welcher einen Rückfall erlitt, am Tag 1 nach der letzten täglichen PA eine Aktivität von ADAMTS13 von <5%, und zwei Patienten hatten am Tag 1 nach der letzten täglichen PA eine ADAMTS13-Aktivität $\geq 5\%$.

Tabelle 4-71: Proportion an Patienten mit einem Rückfall (ITT Population) in der TITAN Studie (bis zu 12 Monate Follow-up)

			Caplacizumab	Placebo	Total
			N = 36	N = 39	N = 75
Rückfall von TTP	Insgesamt	Anzahl der Patienten, n (%) 95 % KI	11 (30,6) (16,3; 48,1)	3 (7,7) (1,6; 20,9)	14 (18,7) (10,6; 29,3)
	Baseline ADAMTS 13 Aktivität: < 5%	Anzahl der Patienten, n (%) 95% KI	6 (16,7) (11,3; 52,2)	3 (7,7) (2,9; 34,9)	9 (12,0) (10,0; 36,0)
	$\geq 5\%$	Anzahl der Patienten, n (%) 95% KI	1 (2,8) (0,3; 48,2)	0 n.a.	1 (1,3) (0,1; 21,9)
	ADAMTS 13 Aktivität Nach dem letzten Tag PE: < 5%	Anzahl der Patienten, n (%) 95% KI	4 (11,1) (10,9; 69,2)	1 (2,6) (0,4; 64,1)	5 (6,7) (10,3; 56,0)
	$\geq 5\%$	Anzahl der Patienten, n (N) 95% KI	4 (11,1) (6,4; 47,6)	2 (5,0) (1,1; 29,2)	6 (8,0) (5,7; 29,8)

Die mittlere Zeit bis zum ersten Rückfall bei Patienten, die keine PA innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung erhielten, konnte nicht ermittelt werden, da weniger als 50% der Patienten in jeder Behandlungsgruppe einen Rückfall hatten (Abbildung 4-4). Die Zeiten bis zum ersten Rückfall in den 11 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe, die einen Rückfall hatten, reichten von 38 bis 216 Tagen nach der ersten Studienmedikationsgabe und waren bei allen Patienten ≤ 75 Tage, mit Ausnahme eines Patienten dessen erster Rückfall 216 Tagen nach der ersten Arzneimittelverabreichung erfolgte. Die Zeiten bis zum ersten Rückfall bei den 3 Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe (mit einem Rückfall) reichten von 195 bis 399 Tagen nach der ersten Studienmedikationsverabreichung. Keiner der Patienten, die innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung eine PA-Sitzung hatten, hatte einen Rückfall.

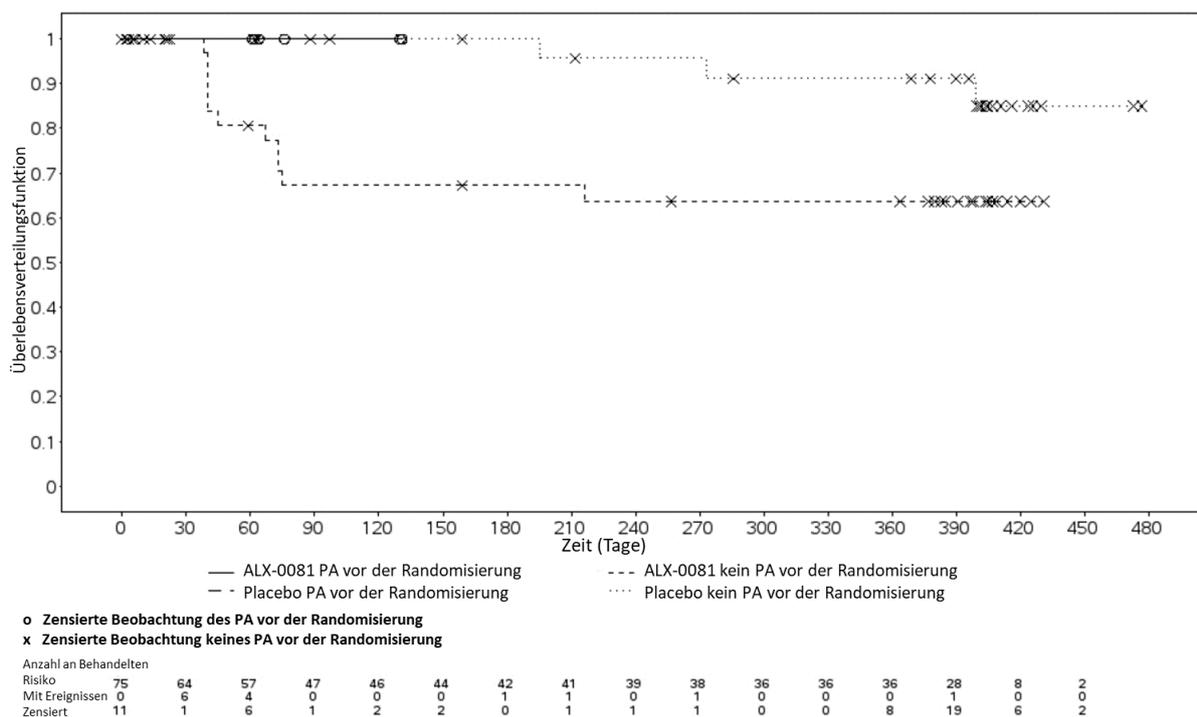


Abbildung 4-4: Zeit bis zum ersten Rückfall (ITT Population) in der TITAN Studie

Exazerbationen und/oder Rückfälle

Insgesamt hatten in der ITT-Population während des gesamten Studienzeitraums (bis zu 12 Monate Follow-up) eine ähnliche Anzahl und ein ähnlicher Anteil der Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und in der Placebo-Behandlungsgruppe eine Exazerbation und/oder einen Rückfall (13 [36,1%] Patienten in der Caplacizumab-Gruppe [95% KI: 20,8; 53,8] und 13 [33,3%] Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe [95% KI: 19,1; 50,2]). Mit Ausnahme von einem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 1 Patient in der Placebo-Behandlungsgruppe, die sowohl eine Exazerbation als auch einen Rückfall aufwiesen, hatten alle Patienten entweder eine Exazerbation oder einen Rückfall.

Eine Subgruppenanalyse nach ADAMTS13-Aktivität von $<5\%$ und $\geq 5\%$ bei Baseline wurde bei den Patienten durchgeführt, die eine Exazerbation und/oder einen Rückfall aufwiesen. Insgesamt hatte bei den Patienten, die eine Exazerbation und/oder einen Rückfall aufwiesen, ein größerer Anteil eine ADAMTS13-Aktivität von $<5\%$ im Vergleich zu denen mit einer ADAMTS13-Aktivität von $\geq 5\%$ bei Baseline. In der Caplacizumab-Gruppe hatten 7 Patienten, die eine Exazerbation und/oder einen Rückfall aufwiesen, eine ADAMTS13-Aktivität von $<5\%$ bei Baseline und 2 Patienten eine ADAMTS13-Aktivität von $\geq 5\%$ bei Baseline. In der Placebo-Behandlungsgruppe hatten 8 Patienten, die eine Exazerbation und/oder einen Rückfall aufwiesen, eine ADAMTS13-Aktivität von $<5\%$ bei Baseline und 5 Patienten hatten eine ADAMTS13-Aktivität von $\geq 5\%$ bei Baseline.

Eine weitere Subgruppenanalyse nach ADAMTS13-Aktivität $<5\%$ und $\geq 5\%$ am Tag 1 nach der letzten täglichen PA wurde auch bei Patienten durchgeführt, die eine Exazerbation und/oder einen Rückfall hatten. In der Caplacizumab-Gruppe hatten 5 Patienten, die eine Exazerbation und/oder einen Rückfall aufwiesen, am Tag 1 nach der letzten täglichen PA eine Aktivität von ADAMTS13 von $<5\%$ und 5 Patienten hatten eine ADAMTS13-Aktivität von $\geq 5\%$ an Tag 1 nach der letzten täglichen PA. In der Placebobehandlungsgruppe hatten 5 Patienten, die eine Exazerbation und/oder einen Rückfall aufwiesen, am Tag 1 nach der letzten täglichen PA eine Aktivität von ADAMTS13 von $<5\%$, und 6 Patienten hatten eine ADAMTS13 Aktivität von $\geq 5\%$ am Tag 1 nach der letzte tägliche PA (Abbildung 4-5).

Bei Patienten, die innerhalb von 24 Stunden vor der Randomisierung keine PA-Sitzung hatten, war die mittlere Zeit bis zur ersten Exazerbation und/oder Rückfall, abgeleitet vom Median der Kaplan-Meier Kurve, in der Caplacizumab-Gruppe kürzer im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe. Diese Ergebnisse stimmen mit den vorherigen Time-to-Event Analysen bis zur ersten Exazerbation bzw. bis zum ersten Rückfall überein.

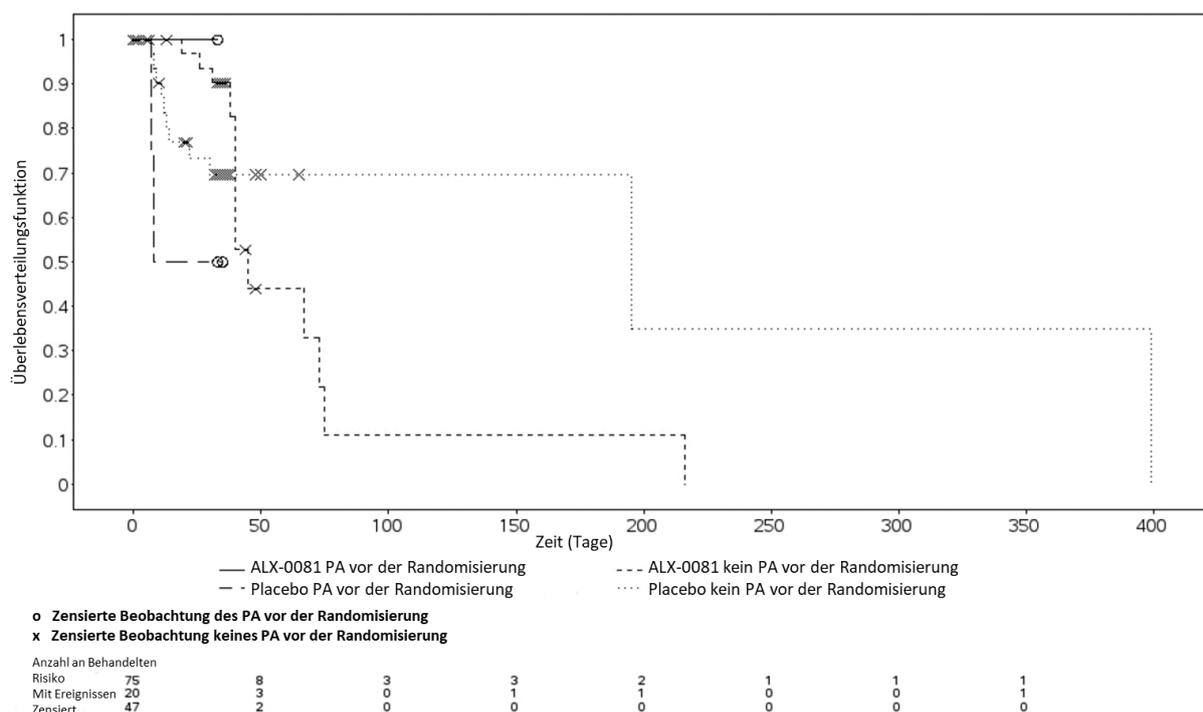


Abbildung 4-5: Zeit bis zur ersten Exazerbation / Rückfall (ITT Population) in der TITAN Studie

Es sollte angemerkt werden, dass die obige Analyse von Exazerbationen / Rückfällen alle Ereignisse umfasst, die bis zu 12 Monate nach der ersten Erfassung des Patienten im SAP-System durchgeführt wurden. Es wurde jedoch eine Diskrepanz zwischen dem SAP und dem Studienprotokoll festgestellt, d. H. gemäß dem Protokoll sollten alle sekundären Endpunkte

bis zu 1 und nicht 12 Monate Follow Up beschrieben werden. Daher wurde eine Post-hoc-Analyse aller Exazerbationen / Rückfälle bis zu 1 Monat Follow-up durchgeführt. Insgesamt hatten in der ITT-Population eine ähnliche Anzahl und ein ähnlicher Anteil der Patienten der Caplacizumab -Gruppe und der Placebo-Gruppe eine Exazerbation und/oder einen Rückfall (10 [27,8%]) in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe und 11 [28,2%] Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe) bis zu 30 Tage nach dem Ende der Medikationsgabe.

ADAMTS13 Aktivität und Exazerbationen / Rückfälle

Obwohl diese Studie nicht darauf ausgelegt war, das Potenzial von ADAMTS13 als prädiktiven Marker für Rezidive zu bewerten, wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, um die verfügbaren ADAMTS13-Aktivitätsdaten im Zusammenhang mit klinischer Remission oder eines Rezidivs (Exazerbationen oder Rückfall) zu untersuchen (grafische Illustration siehe Abbildung 4-6). Bei mehr Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe trat ein Rezidiv bis zu 30 Tage nach dem Ende der Studienmedikamentengabe (somit definiert als Rückfall) im Vergleich zur Placebo-Behandlungsgruppe auf. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine fortgesetzte Grunderkrankung (basierend auf ADAMTS13-Aktivität) eine mögliche Erklärung für diese frühen Rückfallereignisse sein könnte.

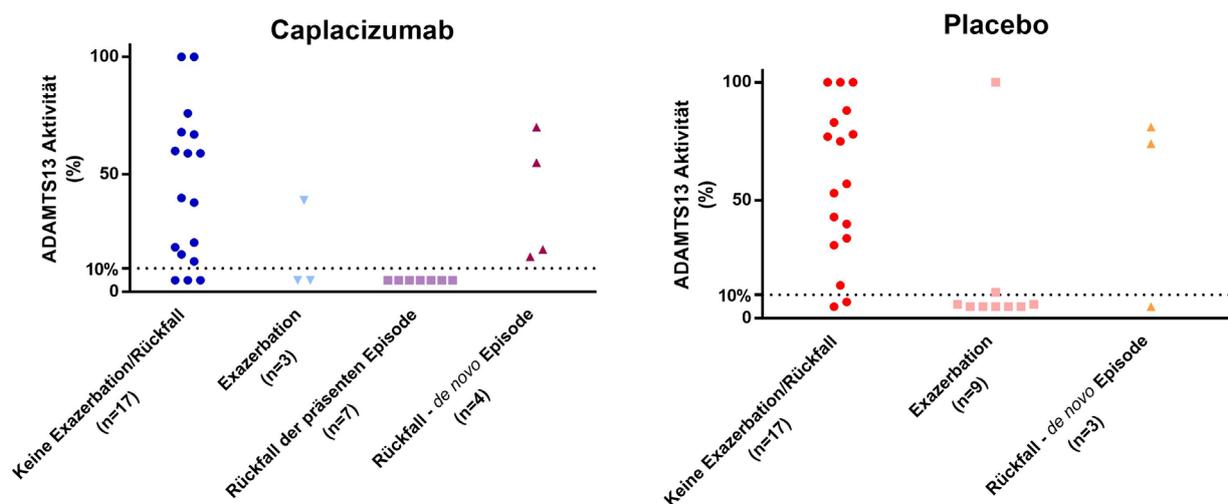


Abbildung 4-6: Evaluation der ADAMTS-13 Aktivität aus der TITAN Studie in Caplacizumab (links) und Placebo (rechts) Patienten

Zur Untersuchung dieser Hypothese wurde in einer Post-hoc-Analyse die ADAMTS13-Aktivität als Marker für die zugrundeliegende Krankheitsaktivität verwendet; dabei wurden Werte <10% als Anzeichen für eine anhaltende aktive Erkrankung angesehen. Wenn einem Rezidiv während des 1-monatigen Beobachtungszeitraums (somit definiert als Exazerbation) eine anhaltende geringe ADAMTS13-Aktivität (<10%) während des Behandlungszeitraums vorausging (was auf die zugrundeliegende Krankheitsaktivität hindeutet), wurde das Rezidivereignis als Exazerbation des Patienten betrachtet. Wenn dem Rückfall während des 1-Monats-Follow-up oder danach eine Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität während der 30-tägigen Behandlungsperiode vorausging ($\geq 10\%$ mindestens für die letzte Messung vor

dem Behandlungsstopp), wurde die Rezidiv-Episode als de-Novo-TTP-Episode betrachtet. ADAMTS13-Aktivitätsdaten wurden zum letzten verfügbaren Zeitpunkt während der 30-tägigen Behandlungsperiode (ungefähr 3 Wochen nach der täglichen PA-Periode) analysiert und waren in Bezug auf das Vorhandensein oder Fehlen eines möglichen Rezidivereignisses beurteilt worden. Der Einfluss des PA-Verfahrens auf die ADAMTS13-Werte ist daher vernachlässigbar.

Von 35 mit Caplacizumab behandelten Patienten in TITAN hatten 22 Patienten keine Exazerbation sowie keinen Rückfall, wobei ADAMTS13-Aktivitätsdaten gegen Ende der Behandlungsperiode für 16/22 Patienten zur Verfügung standen. Insgesamt hatten 13 dieser 16 Patienten ohne Exazerbation oder Rückfall eine ADAMTS13-Aktivität von $\geq 10\%$ nahe dem Behandlungsstopp (was auf eine Normalisierung / Auflösung der Grunderkrankung hindeutete), während 3 dieser 16 Patienten Werte von $< 10\%$ aufwiesen.

Bei insgesamt 11 Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe traten während der gesamten Nachbeobachtungszeit ≥ 1 Rezidiv-Episoden auf (insgesamt 13 Ereignisse). Bei 7/11 Patienten (63,6%) mit einem Rezidiv in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe trat dieser Rückfall innerhalb von 10 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf. Es gab 8 Patienten (9 Ereignisse) mit einem Rückfall innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende der Studienmedikationsgabe. Die Rückfallereignisse bei 7 Patienten (insgesamt 8 Ereignisse) wurden als "Rückfall der auf Grund der bestehenden TTP-Episode" betrachtet, basierend auf einer kontinuierlichen ADAMTS13-Aktivität $< 10\%$ während der Behandlungsperiode (einschließlich Baseline und einschließlich der letzten verfügbaren ADAMTS13-Aktivitätsmessung vor Behandlungsstopp).

Alle 7 Patienten erlitten innerhalb von 4 bis 10 Tagen nach dem Absetzen von Caplacizumab einen Rückfall. Die anderen 4 Patienten mit einem Rückfall (4 Ereignisse insgesamt) wurden als ‚de novo Rückfall Ereignisse‘ betrachtet, basierend auf einer ADAMTS13 Aktivität $< 10\%$ zu Beginn der Studie, und einer ADAMTS13 Aktivität $\geq 10\%$ während und/oder am Ende des Behandlungszeitraums. Die Rückfallereignisse bei diesen Patienten traten innerhalb von 30-167 Tagen nach dem Absetzen der Caplacizumab-Behandlung auf, was wesentlich später ist als bei den anderen Rückfallpatienten. Erwähnenswert ist, dass die ADAMTS13-Aktivitätswerte erneut nahe dem Zeitpunkt ihres Rückfalls $< 10\%$ waren (Bereich 0-1 Tage vor dem Rückfall). Ein zusätzliches de-novo-Rückfallereignis trat bei einem Patienten auf, welcher ebenfalls an einem Rückfall litt, mit einem ADAMTS13-Aktivitätswert gegen Ende der Behandlungsperiode von $< 10\%$.

Diese post-hoc Analyse gibt einen Hinweis darauf, dass die ADAMTS13-Aktivität ein guter prädiktiver Biomarker sein könnte, um die Entscheidung zu unterstützen, die Caplacizumab-Behandlungsperiode gegebenenfalls zu verlängern, solange die zu Grunde liegende autoimmune Ursache der aTTP noch nicht erfolgreich behandelt wurde, was sich in anhaltenden ADAMTS13-Werten $< 10\%$ äußert.

Eine ähnliche Analyse wurde für Placebo Patienten durchgeführt. Von den 37 mit Placebo behandelten Patienten hatten 24 keine Exazerbation oder keinen Rückfall. ADAMTS13-

Aktivitätsdaten lagen für 16/24 Patienten vor. Insgesamt 14 dieser 16 Patienten ohne Exazerbation oder ohne Rezidiv hatten am Ende der Placebo-Behandlung eine ADAMTS13-Aktivität von $\geq 10\%$ (was auf eine Normalisierung / Auflösung der Grunderkrankung hindeutete), während 2 dieser 16 Patienten Werte von $< 10\%$ aufwiesen.

Bei insgesamt 11 Placebo-Patienten kam es während des Behandlungszeitraums zu einer Exazerbation, und für 8 von ihnen lagen ADAMTS13-Aktivitätsdaten vor: 7 dieser 8 Patienten hatten sehr geringe ADAMTS13-Werte ($< 10\%$) zum Zeitpunkt der Exazerbation (Bereich: 0-6 Tage), während 1 dieser 8 Patienten sehr geringe ADAMTS-13 Werte ($< 10\%$) bei Baseline und einen grenzwertigen ADAMTS13-Aktivitätswert $\geq 10\%$ (d. h. 11%) um den Zeitpunkt der Exazerbation, aufwies, was darauf hindeutet, dass die Grunderkrankung auch bei diesen Patienten noch aktiv war. Drei Placebo-Patienten hatten einen Rückfall nach dem 1-Monats-Follow-up. 2/3 Probanden zeigten eine Normalisierung der ADAMTS13-Aktivität ($\geq 10\%$) nahe der „Placebo-Behandlung“, während 1 Patient immer noch Werte $< 10\%$ aufwies. Dieser Patient hatte ebenfalls eine Verschlechterung (und ist somit in beiden Kategorien enthalten). Es gab keine ADAMTS13-Aktivitätsdaten zum Zeitpunkt des Rückfalls für diese drei Patienten. Insgesamt zeigen diese Daten, dass die ADAMTS13-Aktivität in der Lage war, das Risiko für eine Exazerbation bei Placebo-Patienten vorherzusagen.

Drei mit Caplacizumab behandelte Patienten hatten während des Behandlungszeitraums eine Exazerbation. Es gab keine Hinweise auf eine unzureichende Dosierung aufgrund der Pharmakokinetischen / Pharmakodynamischen (PK/PD)-Beurteilung bei diesen Patienten. Bei 2/3 Patienten betrug die ADAMTS13-Aktivität $< 10\%$ zum Zeitpunkt der Exazerbation (Bereich: 0-8 Tage), während sich die ADAMTS13-Aktivität bei einem Patienten am Tag der Exazerbation normalisierte (39%). Zumindest im letzteren Fall gab es auch Anzeichen einer Infektion um die Zeit der Exazerbation herum, was nahelegt, dass die Ätiologie der aTTP Exazerbation in diesem Patienten multifaktoriell sein könnte. Darüber hinaus gab es keinen Hinweis darauf, die Behandlung mit Caplacizumab während und nach der Exazerbation abzubrechen, und es ist nicht bekannt, ob die Auflösung der Exazerbationsepisode mehr PA-Sitzungen erfordert hätte, wenn die Caplacizumab -Behandlung unterbrochen worden wäre.

Die Daten stützen die Hypothese der ADAMTS13-Aktivität als prädiktiven Marker zur Identifizierung von Patienten mit Exazerbations- oder Rückfallrisiko, insbesondere bei Patienten mit Anzeichen einer anhaltenden aktiven Erkrankung während des Behandlungszeitraums.

HERCULES – Subgruppenergebnisse

Schweregrad der Erkrankung

Der Schweregrad der Erkrankung war dabei wie folgt definiert:

- Hoher Schweregrad ist definiert als französischer Schweregrad ≥ 3 oder schwere neurologische Beteiligung bei Studienbeginn (z.B. Koma, Anfälle, fokales Defizit) oder Herzbeteiligung (cTnI $> 2,5 \times$ ULN). Der französische Schweregrad (26) ist ein diskreter Wert von 0 bis 4, bei dem drei Parameter bewertet werden: zerebrale Beteiligung: ja = 1 / nein = 0, LDH: $>10 \times$ ULN = 1 / $\leq 10 \times$ ULN = 0, Alter: >60 Jahre = 2 / >40 und ≤ 60 Jahre = 1 / ≤ 40 Jahre = 0

Ein klarer Behandlungsvorteil wurde bei allen mit Caplacizumab behandelten Patienten beobachtet, unabhängig von der Schwere der Erkrankung zu Beginn der Studie (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-72: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte gemäß des Schweregrads der Erkrankung zu Beginn der HERCULES Studie (ITT Population)*

Wirksamkeitsergebnis	Geringerer Schweregrad		Hoher Schweregrad	
	Caplacizumab N=42	Placebo N=48	Caplacizumab N=30	Placebo N=25
Mindestens ein TTP-bezogener Todesfall, Rückfall oder ein behandlungsbedingtes thromboembolisches Ereignis (DB Behandlungsperiode) – n (%)	2 (4,9) ^a	24 (50,0)	7 (23,3)	12 (48,0)
Exazerbation während der DB Behandlungsperiode – n (%)	0	20 (41,7)	3 (10,0)	8 (32,0)
Rückfall während der Follow-Up Periode n (%)	5 (12,5) ^b	0	1 (3,8) ^c	0
Rezidiv (Exazerbation und/oder Rückfall) während der gesamten Studiendauer – n (%)	5 (12,2) ^a	20 (41,7)	4 (13,3)	8 (32,0)
Refraktäre TTP - n (%)	0	1 (2,1)	0	2 (8,0)

^a 41 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^b 40 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^c 26 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

* für nicht analysierbare Patienten lagen keine Informationen zur Krankheitsschwere vor

vorherige TTP Episode

Ein klarer Behandlungsvorteil wurde bei allen mit Caplacizumab behandelten Patienten beobachtet, unabhängig davon, ob sie mit einer initialen (erstmaliges Auftreten deraTTP) oder rezidivierenden TTP-Episode in die Studie eingeschlossen wurden (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-73: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach der vorherigen TTP Episode (ITT Population) in der HERCULES Studie*

Wirksamkeitsergebnis	Initiale Episode		wiederkehrende Episode	
	Caplacizumab N=48	Placebo N=34	Caplacizumab N=24	Placebo N=39
Mindestens ein TTP-bezogener Todesfall, Rückfall oder ein behandlungsbedingtes thromboembolisches Ereignis (DB Behandlungsperiode) – n (%)	6 (12.8) ^a	19 (55.9)	3 (12.5)	17 (43.6)
Rückfall während der DB Behandlungsperiode – n (%)	2 (4.3) ^a	15 (44.1)	1 (4.2)	13 (33.3)
Rückfall während der Follow-Up Periode n (%)	4 (9.5) ^b	0 ^c	2 (8.3)	0 ^d
Rückfall während der gesamten Studiendauer – n (%)	6 (12.8) ^a	15 (44.1)	3 (12.5)	13 (33.3)
Refraktäre TTP - n (%)	0	1 (2.9)	0	2 (5.1)

^a 47 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^b 42 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^c 16 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^d 23 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

* für nicht analysierbare Patienten lagen keine Informationen zur Krankheitsschwere vor

ADAMTS13 bei Studienbeginn

Von den 20 Patienten mit einem ADAMTS13 $\geq 10\%$ zu Studienbeginn, hatten 13 Patienten entweder ADAMTS13-Aktivitätswerte von $< 10\%$ bei den weiteren Arztbesuchen während des Behandlungszeitraums und / oder hatten eine frühere TTP-Anamnese und/oder Baseline ADAMTS13-Aktivitätswerte von $\geq 10\%$ (Range: 10-25%), im Einklang mit der Diagnose einer aTTP. Bei den übrigen 7 Patienten konnte die Diagnose aTTP aufgrund der medizinischen Vorgeschichte oder anderer verfügbarer Informationen einschließlich nachfolgender Messungen der ADAMTS13-Aktivität nicht bestätigt werden. Daher sollten die Daten in Tabelle 4-74 zu Patienten mit ADAMTS13-Aktivität $\geq 10\%$ mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 4-74: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach ADAMTS13 Aktivitäten bei Studienbeginn (ITT Population) in der HERCULES Studie*

Wirksamkeitsergebnis	ADAMTS13 < 10%		ADAMTS13 ≥ 10%	
	Caplacizumab N=58	Placebo N=65	Caplacizumab N=13	Placebo N=7
Mindestens ein TTP-bezogener Todesfall, Rückfall oder ein behandlungsbedingtes thromboembolisches Ereignis (DB Behandlungsperiode) – n (%)	9 (15.5)	35 (53.8)	0	1 (14.3)
Rückfall während der DB Behandlungsperiode – n (%)	3 (5.2)	27 (41.5)	0	1 (14.3)
Rückfall während der Follow-Up Periode n (%)	5 (9.4) ^a	0 ^b	1 (7.7)	0 ^c
Rückfall während der gesamten Studiendauer – n (%)	8 (13.8)	27 (41.5)	1 (7.7)	1 (14.3)
Refraktäre TTP - n (%)	0	3 (4.6)	0	0

^a 53 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^b 33 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^c 6 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

* für nicht analysierbare Patienten lagen keine Informationen zur Krankheitsschwere vor

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad der Erkrankung

Zu Studienbeginn zeigten 30 Patienten der DB- Caplacizumab-Gruppe und 25 Patienten der DB-Placebo-Gruppe einen sehr schweren Erkrankungsgrad. Alle Patienten mit sehr schwerer Erkrankung zu Studienbeginn entwickelten mindestens ein behandlungsbedingtes UE (Tabelle 4-75).

Insgesamt 41 Patienten der DB- Caplacizumab-Gruppe und 48 Patienten der DB-Placebo-Gruppe wiesen eine weniger schwere Erkrankung auf. Von diesen zeigten 39 Patienten (95,1%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 46 Patienten (95,8%) in der DB-Placebogruppe ein behandlungsbedingtes UE.

In der DB- Caplacizumab-Gruppe wurden Epistaxis, Kopfschmerzen und Zahnfleischbluten mit einer ähnlichen Inzidenz bei Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung (Epistaxis: 10 von 30 Patienten [33,3%] versus 13 von 41 Patienten [31,7%], Kopfschmerzen: 7 von 30 Patienten [23,3%] versus 9 von 41 Patienten [22,0%], Zahnfleischbluten: 5 von 30 Patienten [16,7%] versus 8 von 41 Patienten [19,5%]). Urtikaria wurde mit einer höheren Inzidenz in der Subgruppe von Patienten mit weniger schweren Erkrankungen (10 von 41 Patienten [24,4%]) im Vergleich zu Patienten mit sehr schweren Erkrankungen (2 von 30 Patienten [6,7%]) berichtet.

Tabelle 4-75: UEs bei mindestens 5% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitspopulation) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	Caplacizumab	Placebo	Caplacizumab	Placebo
	N=30	N=25	N=41	N=48
Mindestens eine UE	30 (100)	25 (100)	39 (95.1)	46 (95.8)
General disorders and administration site conditions	18 (60.0)	14 (56.0)	19 (46.3)	22 (45.8)
Blutungen an der Katheterstelle	4 (13.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	3 (6.3)
Müdigkeit	5 (16.7)	2 (8.0)	5 (12.2)	4 (8.3)
Fieber	6 (20)	2 (8.0)	4 (9.8)	4 (8.3)
Periphere Ödeme	3 (10.0)	4 (16.0)	1 (2.4)	3 (6.3)
Brustschmerzen	0	4 (16.0)	1 (2.4)	1 (2.1)
Schwäche	0	0	3 (7.3)	4 (8.3)
Schmerzen an der Katheterstelle	1 (3.3)	1 (4.0)	0	4 (8.3)
Blaue Flecken an der Injektionsstelle	1 (3.3)	0	2 (4.9)	3 (6.3)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0	1 (4.0)	1 (2.4)	3 (6.3)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (3.3)	0	0	3 (6.3)
Schmerzen	2 (6.7)	0	2 (4.9)	1 (2.1)
Blutungen an der Injektionsstelle	2 (6.7)	0	1 (2.4)	0
Nesselsucht an der Injektionsstelle	2 (6.7)	0	0	0
Gastrointestinale Störungen	16 (53.3)	9 (36.0)	20 (48.8)	18 (37.5)
Übelkeit	4 (13.3)	2 (8.0)	6 (14.6)	5 (10.4)
Zahnfleischbluten	5 (16.7)	0	8 (19.5)	1 (2.1)
Diarrhoe	3 (10.0)	4 (16.0)	4 (9.8)	4 (8.3)
Verstopfung	3 (10.0)	1 (4.0)	4 (9.8)	4 (8.3)
Bauchschmerzen	2 (6.7)	1 (4.0)	3 (7.3)	3 (6.3)
Erbrechen	3 (10.0)	1 (4.0)	0	3 (6.3)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (46.7)	8 (32.0)	18 (43.9)	19 (39.6)
Kopfschmerzen	7 (23.3)	0	9 (22.0)	6 (12.5)
Schwindel	2 (6.7)	2 (8.0)	5 (12.2)	6 (12.5)
Paraesthesien	1 (3.3)	1 (4.0)	7 (17.1)	5 (10.4)
Hypoaesthesien	1 (3.3)	0	1 (2.4)	3 (6.3)
Krampfanfälle	0	2 (8.0)	0	1 (2.1)
Koma	0	2 (8.0)	1 (2.4)	0
Dysarthrien	0	2 (8.0)	1 (2.4)	0
Stupor	0	2 (8.0)	0	0
Ohnmacht	2 (6.7)	0	0	1 (2.1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (20.0)	6 (24.0)	17 (41.5)	22 (45.8)
Nesselsucht	2 (6.7)	0	10 (24.4)	5 (10.4)
Ausschlag	2 (6.7)	2 (8.0)	3 (7.3)	7 (14.6)
Juckreiz	2 (6.7)	1 (4.0)	3 (7.3)	5 (10.4)
Petechien	1 (3.3)	0	3 (7.3)	5 (10.4)
Ecchymose	1 (3.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	14 (46.7)	7 (28.0)	18 (43.9)	7 (14.6)
Nasenbluten	10 (33.3)	1 (4.0)	13 (31.7)	1 (2.1)
Dyspnoe	3 (10.0)	0	4 (9.8)	2 (4.2)
Husten	2 (6.7)	1 (4.0)	1 (2.4)	0
Belastungsdyspnoe	2 (6.7)	1 (4.0)	0	1 (2.1)
Schmerzen im Mund und Rachenraum	0	0	3 (7.3)	1 (2.1)

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	Caplacizumab	Placebo	Caplacizumab	Placebo
	N=30	N=25	N=41	N=48
Pleuraerguß	0	2 (8.0)	1 (2.4)	0
Atemstillstand	0	2 (8.0)	0	0
Blut- und Lymphsystemstörungen	7 (23.3)	11 (44.0)	8 (19.5)	24 (50.0)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	4 (13.3)	9 (36.0)	5 (12.2)	20 (41.7)
Anaemie	2 (6.7)	2 (8.0)	2 (4.9)	4 (8.3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (30)	9 (36)	16 (39.0)	7 (14.6)
Harnleiterinfektion	3 (10.0)	2 (8.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Virusinfektion der oberen Atemwege	2 (6.7)	0	2 (4.9)	0
Septischer Schock	0	2 (8.0)	0	0
Muskel- und Bindegewebsstörungen	8 (26.7)	10 (40.0)	12 (29.3)	10 (20.8)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (3.3)	3 (12.0)	3 (7.3)	3 (6.3)
Rückenschmerzen	4 (13.3)	1 (4.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Gelenkschmerzen	1 (3.3)	2 (8.0)	3 (7.3)	1 (2.1)
Muskelschwäche	0	2 (8.0)	4 (9.8)	0
Muskelkrämpfe	0	2 (8.0)	1 (2.4)	1 (2.1)
Gelenkschwellungen	2 (6.7)	0	1 (2.4)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (20.0)	14 (56.0)	9 (22.0)	12 (25.0)
Hypokalaemie	3 (10.0)	8 (32.0)	3 (7.3)	6 (12.5)
Hyperglykaemie	2 (6.7)	4 (16.0)	2 (4.9)	0
Hypocalcaemie	0	2 (8.0)	1 (2.4)	3 (6.3)
Psychische Störungen	8 (26.7)	10 (40.0)	8 (19.5)	12 (25.0)
Schlaflosigkeit	3 (10.0)	2 (8.0)	3 (7.3)	6 (12.5)
Angst	2 (6.7)	3 (12.0)	2 (4.9)	3 (6.3)
Unruhe	2 (6.7)	2 (8.0)	3 (7.3)	2 (4.2)
Verwirrungszustand	0	2 (8.0)	0	0
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	4 (13.3)	8 (32.0)	7 (17.1)	10 (20.8)
Prellungen	3 (10)	4 (16.0)	2 (4.9)	6 (12.5)
Gefäßerkrankungen	7 (23.3)	7 (28.0)	8 (19.5)	7 (14.6)
Hypertonie	1 (3.3)	5 (20.0)	3 (7.3)	3 (6.3)
Hypotonie	3 (10)	0	1 (2.4)	2 (4.2)
Tiefenvenenthrombose	2 (6.7)	1 (4.0)	1 (2.4)	0
Herzerkrankungen	8 (26.7)	7 (28.0)	8 (19.5)	7 (14.6)
Sinus Tachykardie	0	1 (4.0)	4 (9.8)	2 (4.2)
Tachykardie	1 (3.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Bradykardie	1 (3.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	0
Myokardinfarkt	0	2 (8.0)	1 (2.4)	1 (2.1)
Herzklopfen	0	0	0	3 (6.3)
Untersuchungen	5 (16.7)	3 (12.0)	5 (12.2)	9 (18.8)
Abnahme des Blutkalium	2 (6.7)	0	0	0
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	4 (13.3)	5 (20.0)	4 (9.8)	6 (12.5)
Haematurie	3 (10.0)	0	2 (4.9)	2 (4.2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	7 (23.3)	2 (8.0)	5 (12.2)	2 (4.2)
Vaginale Blutungen	2 (6.7)	1 (4.0)	2 (4.9)	1 (2.1)
Augenerkrankungen	4 (13.3)	3 (12.0)	4 (9.8)	4 (8.3)
Verschwommenes sehen	2 (6.7)	2 (8.0)	3 (7.3)	3 (6.3)
Hepatobiliäre Störungen	2 (6.7)	1 (4.0)	0	1 (2.1)

Während des gesamten Studienzeitraums wurden 10 Patienten in der OL-Caplacizumab - Gruppe mit einer sehr schweren aTTP Episode gemeldet, wobei all diese Patienten mindestens ein behandlungsbedingtes UE hatten. Das am häufigsten berichtete behandlungsbedingte UE in dieser Subgruppe war Blutung an der Katheter-Einstichstelle (3 Probanden [30,0%]).

Während des gesamten Studienzeitraums wurden 18 Patienten in der OL- Caplacizumab - Gruppe mit einer weniger schweren aTTP Episode berichtet. Von diesen wurden bei 15 Patienten (83,3%) mindestens ein behandlungsbedingtes UE gemeldet. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten UE waren Blutungen an der Katheter-Einstichstelle (5 Patienten [27,8%]), Oberbauchschmerzen (4 Patienten [22,2%]) und Kopfschmerzen (4 Patienten [22,2%]).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad der Erkrankung

SUEs wurden mit ähnlicher Inzidenz in der Subgruppe der Patienten mit sehr schwerer Krankheit bei Studienbeginn berichtet (DB- Caplacizumab -Gruppe: 13 Patienten [43,3%]; DB-Placebo-Gruppe: 14 Patienten [56,0%]) im Vergleich zur Subgruppe der Patienten mit weniger schwerer Krankheit bei Studienbeginn (DB- Caplacizumab -Gruppe: 15 Patienten [36,6%]; DB-Placebo-Gruppe: 25 Patienten [52,1%]) während des gesamten Studienzeitraums (Tabelle 4-76).

In der DB- Caplacizumab-Gruppe gab es keine wesentlichen Ungleichgewichte bei den behandlungsbedingten SUE in der Subgruppe der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung.

Tabelle 4-76: SUEs bei Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	Doppel-Blind Caplacizumab (N = 30)	Doppel-Blind Placebo (N = 25)	Doppel-Blind Caplacizumab (N = 41)	Doppel-Blind Placebo (N = 48)
Mindestens ein schwerwiegendes Adverses Ereignis	13 (43.3)	14 (56.0)	15 (36.6)	25 (52.1)
Allgemeine Störungen und Reaktionen am Verabreichungsort	1 (4.0)	0	1 (2.4)	0
Schwäche	0	0	1 (2.4)	0
Systemische Entzündungsreaktionen	1 (4.0)	0	0	0

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	Doppel-Blind Caplacizumab (N = 30)	Doppel-Blind Placebo (N = 25)	Doppel-Blind Caplacizumab (N = 41)	Doppel-Blind Placebo (N = 48)
Gastrointestinale Störungen	2 (6.7)	1 (4.0)	3 (7.3)	0
Zahnfleischbluten	0	0	1 (2.4)	0
Blutendes Magengeschwür	1 (3.3)	0	0	0
Obere Gastrointestinale Blutungen	0	0	1 (2.4)	0
Colitis	0	0	1 (2.4)	0
Bluterbrechen	1 (3.3)	0	0	0
Intestinale Ischämie	0	1 (4.0)	0	0
Intestinale Perforation	0	1 (4.0)	0	0
Dünndarm Obstruktion	0	1 (4.0)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (13.3)	1 (4.0)	0	1 (2.1)
Kopfschmerzen	2 (6.7)	0	0	0
Hemiparese	0	0	0	1 (2.1)
Cerebrale Ischämie	1 (3.3)	0	0	0
Encephalopathie	1 (3.3)	0	0	0
Hämorrhagischer Transformations Schlaganfall	0	1 (4.0)	0	0
Erkrankungen der Atemwege ,des Brustraums und Mediastinums	3 (10)	1 (4.0)	2 (4.9)	1 (2.1)
Nasenbluten	2 (6.7)	0	2 (4.9)	0
Atemstillstand	0	1 (4.0)	0	0
Lungenembolie	1 (3.3)	0	0	0
Hypoxie	0	0	0	1 (2.1)
Blut- und Lymphsystemstörungen	4 (13.3)	10 (40.0)	5 (12.2)	20 (41.7)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	4 (13.3)	9 (36.0)	5 (12.2)	20 (41.7)
Thrombotische Mikroangiopathie	0	1 (4.0)	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (3.3)	2 (8.0)	2 (4.9)	0
Septischer Schock	0	2 (8.0)	0	0
Geräteabhängige Sepsis	1 (3.3)	0	0	0
Bakteriämie	0	0	1 (2.4)	0
Divertikulitis	0	0	1 (2.4)	0
Muskel- und Bindegewebsstörungen	0	0	2 (4.9)	0
Schmerzen in den Extremitäten	0	0	1 (2.4)	0
Gelenkerkrankungen	0	0	1 (2.4)	0
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	1 (3.3)	1 (4.0)	0	2
Anaphylaktische Transfusionsreaktion	0	1 (4.0)	0	2
Subarachnoidale Blutung	1 (3.3)	0	0	0
Gefäßerkrankungen	0	2 (8.0)	0	0
Tiefevenenthrombose	0	1 (4.0)	0	0
Jugularvenenthrombose	0	1 (4.0)	0	0
Herzkrankungen	1 (3.3)	0	3 (7.3)	1 (2.1)
Kardiogener Schock	1 (3.3)	0	0	0
Kammerflimmern	1 (3.3)	0	0	0
Myokardinfarkt	0	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Spasmus der Koronararterien	0	0	1 (2.4)	0
Herztamponade	0	0	1 (2.4)	0

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	Doppel-Blind Caplacizumab (N = 30)	Doppel-Blind Placebo (N = 25)	Doppel-Blind Caplacizumab (N = 41)	Doppel-Blind Placebo (N = 48)
Untersuchungen	0	0	1 (2.4)	1 (2.1)
Gamma-glutamyltransferase erhöht	0	0	0	1 (2.1)
Thrombozytenzahl vermindert	0	0	1 (2.4)	0
Hepatobiliäre Störungen	1 (3.3)	1 (4.0)	0	0
Gallengangsteine	1 (3.3)	0	0	0
Gallenblasenentzündung	0	1 (4.0)	0	0
Gallenblasen Nekrose	0	1 (4.0)	0	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	0	0	2 (4.9)	0
Menorrhagie	0	0	1 (2.4)	0
Blutende Ovarialzysten	0	0	1 (2.4)	0
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	1 (2.4)	0
Serumkrankheit	0	0	1 (2.4)	0

In der OL- Caplacizumab-Gruppe wurden zu Studienbeginn 10 Patienten mit sehr schweren Erkrankungen gemeldet. Von diesen wurden 4 Patienten (40,0%) mit mindestens einer SUE während des gesamten Studienzeitraums gemeldet. Die SUEs in dieser OL- Caplacizumab-Untergruppe waren TTP (2 Patienten [20%]) und SUEs der oberen gastrointestinalen Blutung, erythematöser Hautausschlag und Dyspnoe welche jeweils bei einem Patienten berichtet wurden (10%).

In der OL- Caplacizumab-Gruppe wurden 18 Patienten mit einer weniger schweren Erkrankung zu Studienbeginn gemeldet. Drei dieser Patienten wurden während des gesamten Studienzeitraums mit einer SUE gemeldet. Die SUE in dieser OL- Caplacizumab-Untergruppe waren Anfälle (1 Patient [5,6%]) und TTP (2 Patienten [11,1%]).

Blutungen nach Schweregrad der Erkrankung

In der DB- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen an der Katheter-Einstichstelle, Zahnfleischbluten, Epistaxis, TTP und Kontusion (Tabelle 4-77). Epistaxis, Zahnfleischblutung und TTP wurden mit ähnlicher Häufigkeit bei Patienten mit sehr schwerer Krankheit berichtet (Epistaxis: 10 Patienten [33,3%]; Zahnfleischblutung: 5 Patienten [16,7%]; TTP: 4 Patienten [13,3%]) im Vergleich zu weniger schwerer Krankheit (Epistaxis: 13 Patienten [31,7%]; Zahnfleischbluten: 8 Patienten [19,5%]; TTP: 5 Patienten [12,2%]).

Tabelle 4-77: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitsbevölkerung) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	DB Caplacizumab N=30	DB Placebo N=25	DB Caplacizumab N=41	DB Placebo N=48
Mindestens ein behandlungsbedingtes Adverses Blutungsereignis	22 (73.3)	15 (60)	28 (68.3)	35 (72.9)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	8 (26.7)	2 (8.0)	4 (9.8)	12 (25.0)
Blutungen an der Katheterstelle	4 (13.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	3 (6.3)
Blutungen an der Injektionsstelle	2 (6.7)	0	1 (2.4)	0
Blaue Flecken an der Injektionsstelle	1 (3.3)	0	2 (4.9)	3 (6.3)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (3.3)	0	0	3 (6.3)
Blaue Flecken an der Gefäßpunkionsstelle	0	0	0	2 (4.2)
Blutungen an der Gefäßpunkionsstelle	1 (3.3)	0	0	1 (2.1)
Gastrointestinale Störungen	9 (30.0)	0	11 (26.8)	2 (4.2)
Zahnfleischbluten	5 (16.7)	0	8 (19.5)	1 (2.1)
Blutstuhl	1 (3.3)	0	1 (2.4)	0
Rektale Blutungen	1 (3.3)	0	2 (4.9)	0
Blutungen im Mund	0	0	0	1 (2.1)
Obere Gastrointestinale Blutungen	0	0	1 (2.4)	0
Blutendes Magengeschwür	1 (3.3)	0	0	0
Bluterbrechen	1 (3.3)	0	0	0
Teerstuhl	1 (3.3)	0	0	0
Blutergüsse auf der Bauchdecke	0	0	1 (2.4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (3.3)	1 (4.0)	0	0
Hämorrhagischer Hirninfarkt	1 (3.3)	0	0	0
Hämorrhagischer Transformationsschlaganfall	0	1 (4.0)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (6.7)	2 (8.0)	4 (9.8)	6 (12.5)
Petechien	1 (3.3)	0	3 (7.3)	5 (10.4)
Ecchymose	1 (3.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (33.3)	1 (4.0)	15 (36.6)	2 (4.2)
Epistaxis	10 (33.3)	1 (4.0)	13 (31.7)	1 (2.1)
Haemoptysis	0	0	2 (4.9)	0
Hypoxia	0	0	0	1 (2.1)
Blut- und Lymphsystemstörungen	4 (13.3)	9 (36.0)	5 (12.2)	20 (41.7)
Thrombotisch thrombozytopenische Purpura	4 (13.3)	9 (36.0)	5 (12.2)	20 (41.7)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	4 (13.3)	5 (20.0)	2 (4.9)	6 (12.5)
Prellungen	3 (10.0)	4 (16.0)	2 (4.9)	6 (12.5)
Post-prozedurales Hämatom	0	1 (4.0)	0	0
Subarachnoidale Blutungen	1 (3.3)	0	0	0
Gefäßerkrankungen	1 (3.3)	1 (4.0)	2 (4.9)	1 (2.1)
Blutergüsse	1 (3.3)	1 (4.0)	2 (4.9)	1 (2.1)
Untersuchungen	1 (3.3)	0	0	0
“International normalised ratio”	1 (3.3)	0	0	0

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	DB Caplacizumab N=30	DB Placebo N=25	DB Caplacizumab N=41	DB Placebo N=48
erhöht				
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	3 (10.0)	0	2 (4.9)	2 (4.2)
Haematurie	3 (10.0)	0	2 (4.9)	2 (4.2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	3 (10.0)	1 (4.0)	4 (9.8)	2 (4.2)
Vaginale Blutungen	2 (6.7)	1 (4.0)	2 (4.9)	1 (2.1)
Menorrhagie	1 (3.3)	0	2 (4.9)	1 (2.1)
Blutende Ovarialzysten	0	0	1 (2.4)	0
Augenerkrankungen	1 (3.3)	0	0	0
Blutende Augen	1 (3.3)	0	0	0
Chirurgische- und medikamentöse Verfahren	0	0	1 (2.4)	0
Adstringierende Therapie	0	0	1 (2.4)	0

In der Gruppe mit OL- Caplacizumab Patienten waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten mit sehr schwerer Krankheit Blutungen an der Katheter-Einstichstelle (3 Patienten [30,0%]), gefolgt von Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Epistaxis und TTP, jeweils bei 2 Patienten (20 %).

In der OL- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten mit weniger schwerer Krankheit Blutungen an der Katheter-Einstichstelle (5 Patienten [27,8%]) und Epistaxis (3 Patienten [16,7%]).

Blutungen nach begleitender Thromboseprophylaxe

In der DB- Caplacizumab -Gruppe wurde eine Epistaxis mit ähnlicher Inzidenz bei Patienten mit oder ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe berichtet (11 von 35 Patienten [31,4%] versus 12 von 36 Patienten [33,3%]). TTP und Zahnfleischblutungen wurden bei Patienten ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe mit geringerer Häufigkeit als mit Medikamenten zur Thromboseprophylaxe berichtet (TTP: 1 von 36 Patienten [2,8%] versus 8 von 35 Patienten [22,9%]; Zahnfleischbluten: 4 von 36 Patienten [11,1%] versus 9 von 35 Patienten [25,7%]) (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-78: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit oder ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Antithrombotische Behandlung		Keine antithrombotische Behandlung	
	DB Caplacizumab N=35	DB Placebo N=42	DB Caplacizumab N=36	DB Placebo N=31
Mindestens ein behandlungsbedingtes Adverses Blutungsereignis	24 (68.6)	27 (64.3)	26 (72.2)	23 (74.2)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	5 (14.3)	8 (19.0)	7 (19.4)	6 (19.4)
Blutungen an der Katheterstelle	2 (5.7)	3 (7.1)	3 (8.3)	2 (6.5)
Blaue Flecken an der Injektionsstelle	1 (2.9)	2 (4.8)	2 (5.6)	1 (3.2)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (2.9)	2 (4.8)	2 (5.6)	0
Blutungen an der Injektionsstelle	1 (2.9)	0	2 (5.6)	0
Blaue Flecken an der Gefäßpunktionsstelle	0	1 (2.4)	0	1 (3.2)
Blutungen an der Gefäßpunktionsstelle	0	0	1 (2.8)	1 (3.2)
Gastrointestinale Störungen	13 (37.1)	1 (2.4)	7 (19.4)	1 (3.2)
Zahnfleischbluten	9 (25.7)	0	4 (11.1)	1 (3.2)
Blutstuhl	2 (5.7)	0	3 (8.3)	0
Blutungen im Mund	0	1 (2.4)	0	0
Obere gastrointestinale Blutungen	1 (2.9)	0	0	0
Blutergüsse auf der Bauchdecke	1 (2.9)	0	0	0
Bluterbrechen	1 (2.9)	0	0	0
Teerstuhl	0	0	1 (2.8)	0
Rektale Blutungen	0	0	3 (8.3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2.9)	1 (2.4)	0	0
Hämorrhagischer Hirninfarkt	1 (2.9)	0	0	0
Hämorrhagischer Transformationsschlaganfall	0	1 (2.4)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (8.6)	2 (4.8)	3 (8.3)	6 (19.3)
Petechien	3 (8.6)	1 (2.4)	1 (2.8)	4 (12.9)
Ecchymose	0	1 (2.4)	2 (5.6)	3 (9.7)
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums	12 (34.3)	2 (4.8)	13 (36.1)	1 (3.2)
Nasenbluten	11 (31.4)	2 (4.8)	12 (33.3)	0
Husten mit blutigem Auswurf	1 (2.9)	0	1 (2.8)	0
Hypoxie	0	0	0	1 (3.2)
Blut- und Lymphsystemstörungen	8 (22.9)	15 (35.7)	1 (2.8)	14 (45.2)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	8 (22.9)	15 (35.7)	1 (2.8)	14 (45.2)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	3 (8.6)	6 (14.3)	3 (8.3)	5 (16.1)
Prellungen	2 (5.7)	6 (14.3)	3 (8.3)	4 (12.9)
Subarachnoidale Blutungen	1 (2.9)	0	0	0
Post-prozedurales Hämatom	0	0	0	1 (3.2)
Gefäßerkrankungen	2 (5.7)	2 (4.8)	1 (2.8)	0
Blutergüsse	2 (5.7)	2 (4.8)	1 (2.8)	0

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Antithrombotische Behandlung		Keine antithrombotische Behandlung	
	DB Caplacizumab N=35	DB Placebo N=42	DB Caplacizumab N=36	DB Placebo N=31
Untersuchungen "International normalized ratio" erhöht	0 0	0 0	1 (2.8) 1 (2.8)	0 0
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege Haematurie	3 (8.6) 3 (8.6)	1 (2.4) 1 (2.4)	2 (5.6) 2 (5.6)	1 (3.2) 1 (3.2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust Vaginale Blutungen Menorrhagie Blutende Ovarialzysten	2 (5.7) 1 (2.9) 1 (2.9) 0	1 (2.4) 1 (2.4) 0 0	5 (13.9) 3 (8.3) 2 (5.6) 1 (2.8)	2 (6.5) 1 (3.2) 1 (3.2) 0
Augenerkrankungen Blutende Augen	1 (2.9) 1 (2.9)	0 0	0 0	0 0
Chirurgische- und medikamentöse Verfahren Adstringierende Therapie	1 (2.9) 1 (2.9)	0 0	0 0	0 0

In der OL- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten, die mit Medikamenten zur Thromboseprophylaxebehandelt wurden, Blutungen an der Katheter-Eintrittsstelle (5 Patienten [31,1%]) und TTP (4 Patienten [25,0%]).

In der OL- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten, die nicht mit Medikamenten zur Thromboseprophylaxebehandelt wurden, Blutungen an der Katheter-Eintrittsstelle (3 Patienten [25%]), gefolgt von Zahnfleischbluten und Epistaxis bei jeweils 2 Patienten (16,7%).

Meta-Analyse (gepoolte Analyse) – Subgruppenergebnisse

Alter

Von den 220 Patienten des ITT-Analysesets waren 206 Patienten (93,6%) zu Studienbeginn zwischen 18 und 65 Jahre alt, und 14 Patienten (6,4%) waren über 65 Jahre alt. Eine Subgruppenanalyse nach Altersgruppen des zusammengesetzten Endpunkts "TTP-bedingter Tod, Exazerbation oder mindestens ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis" und der einzelnen Komponenten des Composite-Endpunkts während des DB/SB-Behandlungszeitraums ist in Tabelle 4-79 enthalten.

Subgruppenanalysen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren sollten aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in dieser Subgruppe mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 4-79: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem behandlungsbedingten schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Altersgruppen (ITT-Analyseset)

		Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Altersgruppe ≥ 18 bis ≤ 65 Jahre	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	103	103
Gesamt	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	15 13 (12,6) 6,9; 20,6	60 51 (49,5) 39,5; 59,5
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	0 0 n.a.	3 3 (2,9) 0,6; 8,3
Exazerbation	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	6 6 (5,8) 2,2; 12,2	40 38 (36,9) 27,6; 47,0
≥ 1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	9 7 (6,8) 2,8; 13,5	18 14 (13,6) 7,6; 21,8
Altersgruppe ≥ 65 Jahre	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	5	9
Gesamt	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	1 1 (20,0) 0,5; 71,6	2 2 (22,2) 2,8; 60,0
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	0 0 n.a.	1 1 (11,1) 0,3; 48,2
Exazerbation	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	0 0 n.a.	1 1 (11,1) 0,3; 48,2
≥ 1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	1 1 (20,0) 0,5; 71,6	0 0 n.a.

Geschlecht

Von den 220 Patienten des ITT-Analysesets waren 76 Patienten (34,5%) männlich und 144 Patienten (65,5%) weiblich. Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht des zusammengesetzten Endpunkts "aTTP-bedingter Tod, Exazerbation oder mindestens ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis" und der einzelnen Komponenten des Endpunkts während des DB/SB-Behandlungszeitraums ist in Tabelle 4-80 enthalten.

Tabelle 4-80: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Geschlecht (ITT-Analyseset)

		Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Geschlecht: Männlich	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	35	41
Gesamt	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	6 6 (17,1) 6,6; 33,6	26 22 (53,7) 37,4; 69,3
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	0 0 n.a.	0 0 n.a.
Exazerbation	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	3 3 (8,6) 1,8; 23,1	20 19 (46,3) 30,7; 62,6
≥1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	3 3 (8,6) 1,8; 23,1	6 5 (12,2) 4,1; 26,2
Geschlecht: Weiblich	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	73	71
Gesamt	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	10 8 (11,0) 4,9; 20,5	36 31 (43,7) 31,9; 56,0
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	0 0 n.a.	4 4 (5,6) 1,6; 13,8
Exazerbation	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	3 3 (4,1) 0,9; 11,5	21 20 (28,2) 18,1; 40,1
≥1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen Anzahl an Patienten: n (%) 95% KI	7 5 (6,8) 2,3; 15,3	12 9 (12,7) 6,0; 22,7

Rasse

Von den 220 Patienten des ITT-Analysesets waren 163 Patienten (74,1%) kaukasisch („weiß“) und 57 Patienten (25,9%) nicht-kaukasisch („nicht-weiß“). Eine Subgruppenanalyse nach Rasse des zusammengesetzten Endpunkts "aTTP-bedingter Tod, Exazerbation oder mindestens ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis" und der einzelnen Komponenten des Endpunkts während des DB/SB-Behandlungszeitraums ist in Tabelle 4-81 enthalten.

Tabelle 4-81: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Rasse (ITT-Analyseset)

		Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Rasse: Kaukasisch	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	79	84
Gesamt	Anzahl an Ereignissen	10	50
	Anzahl an Patienten: n (%)	8 (10,1)	41 (48,8)
	95% KI	4,5; 19,0	37,7; 60,0
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen	0	2
	Anzahl an Patienten: n (%)	0	2 (2,4)
	95% KI	n.a.	0,3; 8,3
Rückfall	Anzahl an Ereignissen	3	32
	Anzahl an Patienten: n (%)	3 (3,8)	30 (35,7)
	95% KI	0,8; 10,7	25,6; 46,9
≥1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen	7	16
	Anzahl an Patienten: n (%)	5 (6,3)	12 (14,3)
	95% KI	2,1; 14,2	7,6; 23,6
Rasse: nicht-kaukasisch	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	26	19
Gesamt	Anzahl an Ereignissen	5	6
	Anzahl an Patienten: n (%)	5 (19,2)	6 (31,6)
	95% KI	6,6; 39,4	12,6; 56,6
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen	0	1
	Anzahl an Patienten: n (%)	0	1 (5,3)
	95% KI	n.a.	0,1; 26,0
Rückfall	Anzahl an Ereignissen	3	4
	Anzahl an Patienten: n (%)	3 (11,5)	4 (21,1)
	95% KI	2,4; 30,2	6,1; 45,6
≥1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen	2	1
	Anzahl an Patienten: n (%)	2 (7,7)	1 (5,3)
	95% KI	0,9; 25,1	0,1; 26,0

Region

Von den 220 Patienten des ITT-Analysesets wurden 47 Patienten (21,4%) in den USA und 173 Patienten (78,6%) außerhalb der USA rekrutiert. Eine Subgruppenanalyse nach Region des zusammengesetzten Endpunkts "aTTP-bedingter Tod, Exazerbation oder mindestens ein behandlungsbedingtes schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis" und der einzelnen Komponenten des Endpunkts während des DB/SB-Behandlungszeitraums ist in Tabelle 4-82 enthalten.

Tabelle 4-82: Anteil der Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, Exazerbation oder mindestens einem behandlungsbedingtem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis während der DB/SB-Behandlungszeit nach Region (ITT-Analyseset)

		Caplacizumab N=108	Placebo N=112
Region: USA	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	18	29
Gesamt	Anzahl an Ereignissen	2	12
	Anzahl an Patienten: n (%)	2 (11,1)	12 (41,4)
	95% KI	1,4; 34,7	23,5; 61,1
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen	0	2
	Anzahl an Patienten: n (%)	0	2 (6,9)
	95% KI	n.a.	0,8; 22,8
Exazerbation	Anzahl an Ereignissen	1	8
	Anzahl an Patienten: n (%)	1 (5,6)	8 (27,6)
	95% KI	0,1; 27,3	12,7; 47,2
≥1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen	1	2
	Anzahl an Patienten: n (%)	1 (5,6)	2 (6,9)
	95% KI	0,1; 27,3	0,8; 22,8
Region: Nicht-USA	Anzahl an Patienten in der Subgruppe	90	83
Gesamt	Anzahl an Ereignissen	14	50
	Anzahl an Patienten: n (%)	12 (13,3)	41 (49,4)
	95% KI	7,1; 22,1	38,2; 60,6
aTTP bedingte Mortalität	Anzahl an Ereignissen	0	2
	Anzahl an Patienten: n (%)	0	2 (2,4)
	95% KI	n.a.	0,3; 8,4
Exazerbation	Anzahl an Ereignissen	5	33
	Anzahl an Patienten: n (%)	5 (5,6)	31 (37,3)
	95% KI	1,8; 12,5	27,0; 48,7
≥1 schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis	Anzahl an Ereignissen	9	16
	Anzahl an Patienten: n (%)	7 (7,8)	12 (14,5)
	95% KI	3,2; 15,4	7,7; 23,9

Rituximab-Ausschluss

Basierend auf der frühen Konsultation mit dem gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Subgruppenanalyse in Bezug auf die Rituximab-Gabe durch. Diese wurde auf Basis des integrierten Patientendatensatzes (TITAN & HERCULES) für die beiden Einzelstudien individuell durchgeführt und anschließend auch als integrierte / gepoolte Analyse. Dabei wurden folgende Patientengruppen definiert, die unabhängig voneinander analysiert wurden.

- Szenario A: ITT/SA-Patienten ohne Patienten mit Rituximab während der Studie (ITT/SA ohne RTX-Patienten)

- Szenario B: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Fronttherapie; definiert als Rituximab-Therapie während der anfänglichen täglichen Plasmaaustauschperiode (ITT/SA ohne RTX als Fronttherapie).
- Szenario C: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Begleittherapie während der Studie, definiert als Rituximab-Therapie nur in der post-täglichen Plasmaaustauschphase (ITT/SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie).

Für alle drei Szenarien (A, B, C) werden die demografischen Merkmale der Patienten und die Ausgangsmerkmale berechnet. Die Analyse wurde dabei für folgende Endpunkte berechnet:

- Gesamtmortalität für den gesamten Studienzeitraum
 - jedweder Todesfall
- aTTP-bezogene Mortalität für den gesamten Studienzeitraum
 - Tod aufgrund von aTTP
- Thromboembolische Ereignisse
- Rezidive (Exazerbationen / Rückfall)
- Refraktarität
 - Nach Protokoll: Benhamou et al., 2015 (13): refraktäre TTP = fehlende Thrombozytenzahlverdopplung nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN
- Krankenhaustage / Tage auf der Intensivstation
- unerwünschte Ereignisse
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse

Szenario A: ITT/SA-Patienten ohne Patienten mit Rituximab während der Studie (ITT/SA ohne RTX-Patienten)

Insgesamt hatten die Patienten innerhalb von TITAN und HERCULES einen ähnlichen Anteil an Frauen / Männern und ADAMTS13-Aktivität <10% zu Studienbeginn. Im Hinblick auf das Alter waren die Patienten, die innerhalb der Studienzeit kein Rituximab erhielten, in der TITAN-Studie jünger. Zusätzlich hatten etwa 2/3 dieser Patienten eine frühere aTTP-Episode (TITAN) im Vergleich zu etwa 50% in der HERCULES-Studie.

Der Plasmaaustausch vor der Randomisierung war ein wesentlicher Unterschied zwischen TITAN und HERCULES und ist über alle Analysen hinweg konsistent unterschiedlich (Tabelle 4-83).

Tabelle 4-83: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario A (ITT ohne RTX-Patienten)

Patienten Charakteristika nach Behandlung	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)		TITAN		HERCULES	
	Placebo (n=78)	Caplacizumab (n=77)	Placebo (n=29)	Caplacizumab (n=27)	Placebo (n=49)	Caplacizumab (n=50)
Alter – Durchschnitt (SD)	45.9 (14.1)	44.4 (13.2)	40.2 (14.0)	42.0 (13.9)	49.2 (13.1)	45.7 (12.8)
Weiblich – N (%)	51 (65.4)	51 (66.2)	16 (55.2)	18 (66.7)	35 (71.4)	33 (66.0)
Baseline Thrombozytenzahl (10 ⁹ /L) – Durchschnitt (SD)	34.62 (25.2)	29.6 (24.1)	27.3 (20.7)	22.0 (17.7)	38.7 (26.8)	33.6 (26.1)
vorherige aTTP Episode(n) INITIAL – N (%)	45 (42.3)	50 (64.9)	22 (75.9)	19 (70.4)	23 (46.9)	31 (62.0)
vorherige aTTP Episode(n) Rückfall – N (%)	33 (42.3)	27 (35.1)	7 (24.1)	8 (29.6)	26 (53.1)	19 (38.0)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline <10% - N (%)	63 (80.8)	57 (74.0)	20 (69.0)	21 (77.8)	43 (87.8)	36 (72.0)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline ≥10% - N (%)	12 (15.4)	15 (19.5)	6 (20.7)	2 (7.4)	6 (12.2)	13 (26.0)
Plasmaaustausch vor Randomisierung – N (%)	51 (65.4)	49 (63.6)	2 (6.9)	1 (3.7)	49 (100.0)	48 (96.0)

Gesamtstudienzeitraum

Im Hinblick auf die Ergebnisse ist die geringe Stichprobengröße und die geringe Anzahl von Patienten mit den jeweiligen Ereignissen zu nennen. Dennoch gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Caplacizumab im wichtigsten sekundären kombinierten Endpunkt, der hauptsächlich durch die proportional höhere Anzahl von Patienten mit einem Ereignis in der HERCULES-Studie bedingt ist (Tabelle 4-84).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Szenario A (ITT ohne RTX-Patienten) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, Gesamtstudienzeitraum

	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	Placebo (n=78)	Caplaci- zumab (n=77)	Odds Ratio	p-Wert	Placebo (n=29)	Caplaci- zumab (n=27)	Odds Ratio	p-Wert	Placebo (n=49)	Caplaci- zumab (n=50)	Odds Ratio	p-Wert
Gesamtmortalität – N (%)	4 (5.1)	1 (1.3)	0.24	0.205	1 (3.4)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (6.1)	1 (2.0)	0.31	0.322
aTTP-bezogene Mortalität – N (%)	4 (5.1)	1 (1.3)	0.24	0.205	1 (3.4)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (6.1)	1 (2.0)	0.31	0.322
aTTP Rückfall – N (%)	24 (30.8)	12 (15.6)	0.42	0.027	7 (24.1)	6 (22.2)	0.90	0.865	17 (34.7)	6 (12.0)	0.26	0.010
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – N (%)	9 (11.5)	5 (6.5)	0.54	0.291	5 (17.2)	3 (11.1)	0.60	0.515	4 (8.2)	2 (4.0)	0.47	0.395
Kombinierter Endpunkt* – N (%)	35 (44.9)	16 (20.8)	0.32	0.002	12 (41.4)	8 (29.6)	0.60	0.361	23 (46.9)	8 (16.0)	0.22	0.001
Therapierefraktärität – N (%)	3 (3.8)	0 (0.0)	n.a.		1 (3.4)	0 (0.0)	n.a.		2 (4.1)	0 (0.0)	n.a.	

* Anteil der Patienten mit aTTP-bezogenem Tod, Rückfall oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis

DB/SB Studienzeitraum

Die Ergebnisse der HERCULES-Studie treiben die Ergebnisse der Meta-Analysen (gepoolte Analyse). Rezidive, der kombinierte Endpunkt und die Anzahl der Plasmaaustausche sind für Patienten, die Caplacizumab erhalten, signifikant besser als für Placebo-Patienten (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Szenario A (ITT ohne RTX-Patienten) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, SB/DB Studienzeitraum

	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	Placebo (n=78)	Caplaci- zumab (n=77)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=29)	Caplaci- zumab (n=27)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=49)	Caplaci- zumab (n=50)	Odds Ratio	p- Wert
Gesamtmortalität – N (%)	4 (5.1)	0 (0)	n.a.	n.a.	1 (3.4)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (6.1)	0 (0)	n.a.	n.a.
aTTP-bezogene Mortalität – N (%)	4 (5.1)	0 (0)	n.a.	n.a.	1 (3.4)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (6.1)	0 (0)	n.a.	n.a.
aTTP Rückfall – N (%)	24 (30.8)	5 (6.5)	0.16	0.000	7 (24.1)	3 (11.1)	0.39	0.213	17 (34.7)	2 (4.0)	0.08	0.001
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – N (%)	8 (10.3)	4 (5.2)	0.48	0.254	4 (13.8)	2 (7.4)	0.50	0.447	4 (8.2)	2 (4.0)	0.47	0.395
Kombinierter Endpunkt* – N (%)	34 (43.6)	9 (11.7)	0.17	0.000	11 (37.9)	5 (18.5)	0.37	0.114	23 (46.9)	4 (8.0)	0.10	0.000
Therapierefraktärität – N (%)	3 (3.8)	0 (0.0)	n.a.		1 (3.4)	0 (0.0)	n.a.		2 (4.1)	0 (0.0)	n.a.	

Anteil der Patienten mit aTTP-bezogenem Tod, Rückfall oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis

Sicherheit

Insgesamt hatten die Patienten in der Safetypopulation eine ähnliche Altersverteilung, Anteil von Frauen und Männern, Anzahl der Blutplättchen und Plasmaaustausch vor der Randomisierung. Es bestand nur eine geringe Abweichung zwischen den anfänglichen oder früheren aTTP-Episoden sowie bei den ADAMTS13-Aktivitätsniveaus zu Beginn (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-86: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario B (SA ohne RTX-Patienten)

Patienten Behandlung	Characteristika nach	Placebo (n=76)	Caplacizumab (n=75)
Alter – Durchschnitt (SD)		46.3 (14.1)	44.5 (13.0)
Weiblich – N (%)		49 (64.5)	51 (68.0)
Baseline Thrombozytenzahl ($10^9/L$) – Durchschnitt (SD)		34.6 (25.2)	29.6 (24.1)
vorherige aTTP Episode(n) INITIAL – N (%)		43 (56.6.)	48 (64.0)
vorherige aTTP Episode(n) Rückfall – N (%)		33 (43.4)	27 (36.0)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline <10% - N (%)		63 (82.9)	57 (76.0)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline \geq 10% - N (%)		12 (15.8)	15 (20.0)
Plasmaaustausch vor Randomisierung – N (%)		51 (67.1)	49 (65.3)

Insgesamt zeigt der Sicherheitsvergleich zwischen Placebo und Caplacizumab ein ähnliches Profil für beide Arme bei Szenario A. Leichte Unterschiede bestehen in der Anzahl der schweren UEs und bei Patienten mit mindestens einem schweren UE zugunsten von Caplacizumab. Mehr Patienten, die mit Caplacizumab behandelt wurden, hatten jedoch mindestens ein medkationsbedingtes UE. Außerdem starb kein Patient an einem UE auf Caplacizumab, während 4 Patienten im Placebo-Arm starben (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Szenario A (SA ohne RTX-Patienten) – Sicherheitsanalyse, Safetypopulation

Anzahl der Patienten (Ereignisse) - %	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	SB/DB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		SB/DB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		SB/DB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum	
	Placebo (n=76)	Caplaci-zumab (n=75)	Placebo (n=76)	Caplaci-zumab (n=75)	Placebo (n=27)	Caplaci-zumab (n=26)	Placebo (n=27)	Caplaci-zumab (n=26)	Placebo (n=49)	Caplaci-zumab (n=49)	Placebo (n=49)	Caplaci-zumab (n=49)
Mindestens ein UE	71 (539) – 93.4%	72 (540) – 96.0%	73 (738) – 96.1%	73 (712) – 97.3%	25 (269) – 92.6%	25 (256) – 96.2%	26 (311) – 96.3%	25 (369) – 96.2%	46 (270) – 93.9%	47 (284) – 95.9%	47 (427) – 95.9%	48 (343) – 98.0%
Mildes UE	22 (365) – 28.9%	27 (409) – 36.0%	15 (551) – 19.7%	18 (580) – 24.0%	5 (181) – 18.5%	4 (174) – 15.4%	3 (223) – 11.1%	3 (287) – 11.5%	17 (184) (34.7%)	23 (235) – 46.9%	12 (328) – 24.5%	15 (293) – 30.6%
Moderate UE	27 (128) – 35.5%	31 (109) – 41.3%	15 (214) – 20.3%	13 (278) – 17.8%	15 (76) – 55.6%	14 (69) – 53.8%	7 (118) – 25.9%	4 (182) – 16.0%	12 (52) – 24.5%	17 (40) – 34.7%	8 (96) – 17.0%	9 (96) – 18.8%
Schwere UE	22 (46) – 28.9%	14 (22) – 18.7%	43 (121) – 56.6%	42 (190) – 56.0%	5 (12) – 18.5%	7 (13) – 26.9%	16 (54) – 59.3%	18 (126) – 69.2%	17 (34) – 34.7%	7 (9) – 14.3%	27 (67) – 55.1%	24 (64) – 49.0%
Mindestens ein schwerwiegendes UE	35 (50) – 46.1%	24 (32) – 32.0%	52 (126) – 68.4%	48 (201) – 64.0%	10 (15) – 37.0%	11 (18) – 42.3%	19 (57) – 70.4%	19 (131) – 73.1%	25 (35) – 51.0%	13 (14) – 26.5%	33 (69) – 67.3%	29 (70) – 59.2%
Mindestens ein medikationsbedingtes UE	23 (46) – 30.3%	40 (100) – 53.3%	48 (156) – 63.2%	54 (269) – 72.0%	4 (11) – 14.8%	15 (49) – 57.7%	16 (53) – 59.3%	19 (162) – 73.1%	19 (35) – 38.8%	25 (51) – 51.0%	32 (103) – 65.3%	35 (107) – 71.4%

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anzahl der Patienten (Ereignisse) - %	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	SB/DB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		SB/DB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		SB/DB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum	
	Placebo (n=76)	Caplaci-zumab (n=75)	Placebo (n=76)	Caplaci-zumab (n=75)	Placebo (n=27)	Caplaci-zumab (n=26)	Placebo (n=27)	Caplaci-zumab (n=26)	Placebo (n=49)	Caplaci-zumab (n=49)	Placebo (n=49)	Caplaci-zumab (n=49)
Mindestens ein schwerwiegendes medikationsbedingt es UE	4 (4) – 5.3%	11 (13) – 14.7%	32 (78) – 42.1%	41 (181) – 54.7%	0 (0) – 0.0%	4 (6) – 15.4%	14 (42) – 51.9%	16 (119) – 61.5%	4 (4) – 8.2%	7 (7) – 14.3%	18 (36) – 36.7%	25 (62) – 51.0%
Mindestens ein PA-bezogenes UE	36 (83) – 47.4%	32 (75) – 42.7%	52 (167) – 68.4%	48 (244) – 64.0%	16 (34) – 59.3%	12 (43) – 46.2%	22 (76) – 81.5%	17 (156) – 65.4%	20 (49) – 40.8%	20 (32) – 40.8%	30 (91) – 61.2%	31 (88) – 63.3%
Mindestens ein schwerwiegendes PA-bezogenes UE	6 (6) – 7.9%	4 (4) – 5.3%	35 (81) – 46.1%	36 (172) – 48.0%	2 (2) – 7.4%	3 (3) – 11.5%	16 (44) – 59.3%	15 (116) – 57.7%	4 (4) – 8.2%	1 (1) – 2.0%	19 (37) – 38.8%	21 (56) – 42.9%
UEs mit Todesfolge	4 (5) – 5.3%	0 (0) – 0.0%	33 (79) – 43.3%	36 (168) – 48.0%	1 (1) – 3.7%	0 (0) – 0.0%	15 (43) – 55.6%	15 (113) – 57.7%	3 (4) – 6.1%	0 (0) – 0.0%	18 (36) – 36.7%	21 (55) – 42.9%
UEs, die zu einem Abbruch des Studienmedikamentes führten	9 (9) – 11.8%	6 (7) – 8.0%	30 (89) – 39.5%	39 (178) – 52.0%	2 (2) – 7.4%	2 (3) – 7.7%	14 (43) – 51.9%	17 (118) – 65.4%	7 (7) – 14.3%	4 (4) – 8.2%	16 (46) – 32.7%	22 (60) – 44.9%
UEs, die zu einem Unterbruch des Studienmedikamentes führten	3 (11) – 3.9%	7 (10) – 9.3%	36 (83) – 47.4%	39 (176) – 52.0%	1 (1) – 3.7%	3 (5) – 11.5%	15 (44) – 55.6%	15 (116) – 57.7	2 (10) – 4.1%	4 (5) – 8.2%	21 (39) – 42.9%	24 (60) – 49.0%
UEs “Blutungsereignis”	29 (44) – 38.2%	43 (95) – 57.3%	50 (148) – 65.8%	54 (264) – 72.0%	9 (19) – 33.3%	14 (37) – 53.8%	18 (61) – 66.7%	18 (150) – 69.2%	20 (25) – 40.8%	29 (58) – 59.2%	32 (87) – 65.3%	36 (114) – 73.5%

Szenario B: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Fronttherapie; definiert als Rituximab-Therapie während der anfänglichen täglichen Plasmaaustauschperiode (ITT/SA ohne RTX als Fronttherapie)

Insgesamt hatten die Patienten innerhalb von TITAN und HERCULES eine ähnliche Altersverteilung, Thrombozytenzahl und Anteil der Frauen/Männer sowie ADAMTS13-Aktivität <10% zu Studienbeginn. Der einzige Unterschied ist die Anzahl der bisherigen aTTP-Episoden. Weniger Patienten im TITAN-Placebo-Arm, die Rituximab als unterstützende Ersttherapie erhielten, hatten eine frühere aTTP-Episode (29,0%) im Vergleich zum HERCULES-Placebo-Arm. Aufgrund der geringen Stichprobengröße war der Anteil der Patienten in den jeweiligen Caplacizumab -Armen bei TITAN und HERCULES jedoch ähnlich. Der Plasmaaustausch vor der Randomisierung war ein wesentlicher Unterschied zwischen TITAN und HERCULES und ist über alle Analysen hinweg konsistent (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-88: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario B (ITT ohne RTX als Fronttherapie)

Patienten Charakteristika nach Behandlung	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)		TITAN		HERCULES	
	Placebo (n=88)	Caplaci- zumab (n=93)	Placebo (n=31)	Caplaci- zumab (n=32)	Placebo (n=57)	Caplaci- zumab (n=61)
Alter – Durchschnitt (SD)	45.3 (14.2)	43.5 (13.3)	40.2 (13.6)	40.8 (13.2)	48.1 (14.0)	44.9 (13.2)
Weiblich – N (%)	55 (62.5)	63 (67.7)	16 (51.6)	21 (65.6)	39 (68.4)	42 (68.9)
Baseline Thrombozytenzahl (10 ⁹ /L) – Durchschnitt (SD)	35.8 (27.2)	29.5 (25.5)	26.4 (20.4)	21.6 (18.7)	40.7 (29.1)	33.5 (27.6)
vorherige aTTP Episode(n) INITIAL – N (%)	48 (54.5)	59 (63.4)	22 (71.0)	21 (65.6)	26 (45.6)	38 (62.3)
vorherige aTTP Episode(n) Rückfall – N (%)	40 (45.5)	34 (36.6)	9 (29.0)	11 (34.4)	31 (54.4)	23 (37.7)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline <10% - N (%)	72 (81.8)	72 (77.4)	22 (71.0)	25 (78.1)	50 (87.7)	47 (77.0)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline ≥10% - N (%)	13 (14.8)	15 (16.1)	6 (19.4)	2 (6.3)	7 (12.3)	13 (21.3)
Plasmaaustausch vor Random-isierung – N (%)	59 (67.0)	60 (64.5)	2 (6.5)	2 (6.3)	57 (100.0)	58 (95.1)

Gesamtstudienzeitraum

Im Hinblick auf die Ergebnisse ist die geringe Stichprobengröße und die geringe Anzahl von Patienten mit den jeweiligen Ereignissen zu nennen. Dennoch gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Caplacizumab im kombinierten Endpunkt, Rückfall und die Anzahl der Plasma-Austauschtage. Alle drei Ergebnisse sind vor allem auf die proportional höhere Zahl von Patienten mit einem Ereignis in der HERCULES-Studie zurückzuführen (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Szenario B (ITT ohne RTX Frontline Therapie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, Gesamtstudienzeitraum

	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	Placebo (n=88)	Caplaci- zumab (n=93)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=31)	Caplaci- zumab (n=32)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=57)	Caplaci- zumab (n=61)	Odds Ratio	p-Wert
Gesamtmortalität – N (%)	4 (4.5)	1 (1.1)	0.23	0.188	1 (3.2)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (5.3)	1 (1.6)	0.30	0.303
aTTP-bezogene Mortalität – N (%)	4 (4.5)	1 (1.1)	0.23	0.188	1 (3.2)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (5.3)	1 (1.6)	0.30	0.303
aTTP Rückfall – N (%)	30 (34.1)	15 (16.1)	0.37	0.006	8 (25.8)	7 (21.9)	0.81	0.714	22 (38.6)	8 (13.1)	0.24	0.002
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – N (%)	11 (12.5)	6 (6.5)	0.48	0.171	6 (19.4)	3 (9.4)	0.43	0.267	5 (8.8)	3 (4.9)	0.54	0.411
Kombinierter Endpunkt* – N (%)	41 (46.6)	20 (21.5)	0.31	0.000	13 (41.9)	9 (28.1)	0.54	0.253	28 (49.1)	11 (18.0)	0.23	0.001
Therapierefraktärität – N (%)	3 (3.4)	0 (0.0)	n.a.		1 (3.2)	0 (0.0)	n.a.		2 (3.5)	0 (0.0)	n.a.	

* Anteil der Patienten mit aTTP-bezogenem Tod, Rückfall oder mindestens einem schwerwiegende thromboembolischen Ereignis

DB/SB Studienzeitraum

Da die Mehrzahl der analysierten Ereignisse im Untersuchungszeitraum der DB / SB stattfand, blieben die Ergebnisse und ihre Interpretation wie für den gesamten Untersuchungszeitraum: Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Caplacizumab im wichtigsten sekundären kombinierten Endpunkt, Rückfall und der Anzahl der Plasmaaustauschtage zugunsten von Caplacizumab (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Szenario B (ITT ohne RTX Frontline Therapie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, DB/SB Studienzeitraum

	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	Placebo (n=88)	Caplaci- zumab (n=93)	Odds Ratio	p-Wert	Placebo (n=31)	Caplaci- zumab (n=32)	Odds Ratio	p-Wert	Placebo (n=57)	Caplaci- zumab (n=61)	Odds Ratio	p-Wert
Gesamtmortalität – N (%)	4 (4.5)	0 (0)	n.a.	n.a.	1 (3.2)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (5.3)	0 (0)	n.a.	n.a.
aTTP-bezogene Mortalität – N (%)	4 (4.5)	0 (0)	n.a.	n.a.	1 (3.2)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (5.3)	0 (0)	n.a.	n.a.
aTTP Rückfall – N (%)	30 (34.1)	6 (6.5)	0.13	0.000	8 (25.8)	3 (9.4)	0.30	0.098	22 (38.6)	3 (4.9)	0.08	0.000
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – N (%)	9 (10.2)	5 (5.4)	0.50	0.231	5 (16.1)	2 (6.3)	0.35	0.228	4 (7.0)	3 (4.9)	0.69	0.631
Kombinierter Endpunkt* – N (%)	40 (45.5)	11 (11.8)	0.16	0.000	12 (38.7)	5 (15.6)	0.29	0.045	28 (49.1)	6 (9.8)	0.11	0.000
Therapierefraktärität – N (%)	3 (3.4)	0 (0.0)	n.a.		1 (3.2)	0 (0.0)	n.a.		2 (3.5)	0 (0.0)	n.a.	

* Anteil der Patienten mit aTTP-bezogenem Tod, Rückfall oder mindestens einem schwerwiegende thromboembolischen Ereignis

Sicherheit

Insgesamt hatten die Patienten ähnliche Charakteristika in den beiden Behandlungsarmen. Die einzigen geringfügigen Unterschiede wurden beim Anteil der Patienten mit rezidivierenden aTTP-Episoden und der ADAMTS13-Aktivität <10% bei Studienbeginn beobachtet (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-91: Patientencharakteristika für die Sicherheitsanalyse bei Szenario B (SA ohne RTX als Fronttherapie)

Patienten Behandlung	Characteristika nach	Placebo (n=86)	Caplacizumab (n=91)
Alter – Durchschnitt (SD)		45.6 (14.2)	43.5 (13.1)
Weiblich – N (%)		53 (61.6)	63 (69.2)
Baseline Thrombozytenzahl ($10^9/L$) – Durchschnitt (SD)		35.8 (27.2)	29.5 (25.5)
vorherige aTTP Episode(n) INITIAL – N (%)		46 (53.5)	57 (62.6)
vorherige aTTP Episode(n) Rückfall – N (%)		40 (46.5)	34 (37.4)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline <10% - N (%)		72 (83.7)	72 (79.1)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline \geq 10% - N (%)		13 (15.1)	15 (16.5)
Plasmaaustausch vor Randomisierung – N (%)		59 (68.6)	60 (65.9)

Insgesamt zeigt der Sicherheitsvergleich zwischen Placebo und Caplacizumab ein ähnliches Profil für beide Arme in Szenario B. Leichte Unterschiede bestehen in der Anzahl der schweren UEs und bei Patienten mit mindestens einem schweren UE zugunsten von Caplacizumab. Mehr Patienten, die mit Caplacizumab behandelt wurden, hatten jedoch mindestens einen medikamentösen UE. Außerdem starb kein Patient als UE auf Caplacizumab, während 4 Patienten im Placebo-Arm starben (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Szenario B (SA ohne RTX Fronttherapie) – Sicherheitsanalyse, Safetypopulation

Anzahl der Patienten (Ereignisse) - %	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum	
	Placebo (n=86)	Caplaci-zumab (n=91)	Placebo (n=86)	Caplaci-zumab (n=91)	Placebo (n=29)	Caplaci-zumab (n=31)	Placebo (n=29)	Caplaci-zumab (n=31)	Placebo (n=57)	Caplaci-zumab (n=60)	Placebo (n=57)	Caplaci-zumab (n=60)
Mindestens ein UE	81 (640) – 94.2%	87 (658) – 95.6%	83 (881) – 96.5%	88 (871) – 96.7%	27 (299) – 93.1%	30 (304) – 96.8%	28 (346) – 96.6%	30 (427) – 96.8%	54 (341) – 94.7%	57 (354) – 95.0%	55 (535) – 96.5%	58 (444) – 96.7%
Mildes UE	26 (437) – 30.2%	32 (481) – 35.2%	16 (658) – 18.6%	18 (692) – 19.8%	5 (198) – 17.2%	5 (198) – 16.1%	3 (245) – 10.3%	3 (321) – 9.7%	21 (239) – 36.8%	27 (283) – 45.0%	13 (413) – 22.8%	15 (371) – 25.0%
Moderate UE	31 (151) – 36.0%	39 (152) – 42.9%	18 (256) – 21.4%	15 (359) – 17.0%	16 (87) – 55.2%	17 (92) – 54.8%	7 (134) – 24.1%	4 (215) – 13.3%	15 (64) – 26.3%	22 (60) – 36.7%	11 (122) – 20.0%	11 (144) – 19.0%
Schwere UE	24 (52) – 27.9%	16 (25) – 17.6%	49 (141) – 57.0%	55 (230) – 60.4%	6 (14) – 20.7%	8 (14) – 25.8%	18 (61) – 62.1%	23 (137) – 74.2%	18 (38) – 31.6%	8 (11) – 13.3%	31 (80) – 54.4%	32 (93) – 53.3%
Mindestens ein schwerwiegendes UE	41 (57) – 47.7%	27 (36) – 29.7%	59 (147) – 68.6%	61 (242) – 67.0%	11 (17) – 37.9%	11 (18) – 35.5%	21 (64) – 72.4%	23 (141) – 74.2%	30 (40) – 52.6%	16 (18) – 26.7%	38 (120) – 66.7%	45 (148) – 75.0%
Mindestens ein medikationsbedingtes UE	27 (55) – 31.4%	48 (115) – 52.7%	55 (179) – 64.0%	68 (323) – 74.7%	5 (12) – 17.2%	18 (52) – 58.1%	17 (59) – 58.6%	23 (175) – 74.2%	22 (43) – 38.6%	30 (63) – 50.0%	38 (120) – 66.7%	45 (148) – 75.0%
Mindestens ein schwerwiegendes medikationsbedingtes UE	4 (4) – 4.7%	11 (13) – 12.1%	37 (92) – 43.0%	53 (218) – 58.2%	0 (0) – 0.0%	4 (6) – 12.9%	15 (47) – 51.7%	20 (129) – 64.5%	4 (4) – 7.0%	7 (7) – 11.7%	22 (45) – 38.6%	33 (89) – 55.0%
Mindestens ein PA-bezogenes UE	39 (87) – 45.3%	38 (89) – 41.8%	59 (185) – 68.6%	62 (295) – 68.1%	16 (34) – 55.2%	16 (52) – 51.6%	23 (81) – 79.3%	22 (175) – 71.0%	23 (53) – 40.4%	22 (37) – 36.7%	36 (104) – 63.2%	40 (120) – 66.7%
Mindestens ein schwerwiegendes PA-bezogenes UE	6 (6) – 7.0%	4 (4) – 4.4%	39 (94) – 45.3%	48 (209) – 52.7%	2 (2) – 6.9%	3 (83) – 9.7%	17 (49) – 58.6%	19 (126) – 61.3%	4 (4) – 7.0%	1 (1) – 1.7%	22 (45) – 38.6%	29 (83) – 48.3%

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anzahl der Patienten (Ereignisse) - %	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum	
	Placebo (n=86)	Caplaci-zumab (n=91)	Placebo (n=86)	Caplaci-zumab (n=91)	Placebo (n=29)	Caplaci-zumab (n=31)	Placebo (n=29)	Caplaci-zumab (n=31)	Placebo (n=57)	Caplaci-zumab (n=60)	Placebo (n=57)	Caplaci-zumab (n=60)
UEs mit Todesfolge	4 (5) – 4.7%	0 (0) – 0.0%	37 (92) – 43.0%	48 (205) – 52.7%	1 (1) – 3.4%	0 (0) – 0.0%	16 (48) – 55.2%	19 (123) – 61.3%	3 (4) – 5.3%	0 (0) – 0.0%	21 (44) – 36.8%	29 (82) – 48.3%
UEs, die zu einem Abbruch des Studienmedikamentes führten	9 (9) – 10.5%	6 (7) – 6.6%	34 (102) – 39.5%	52 (216) – 57.1%	2 (2) – 6.9%	2 (3) – 6.5%	15 (48) – 51.7%	21 (128) – 67.7%	7 (7) – 12.3%	4 (4) – 6.7%	19 (54) – 33.3%	31 (88) – 51.7%
UEs, die zu einem Unterbruch des Studienmedikamentes führten	3 (11) - 3.5%	7 (10) – 7.7%	40 (96) – 46.5%	51 (213) – 56.0%	1 (1) – 3.4%	3 (5) – 9.7%	16 (49) – 55.2%	19 (126) – 61.3%	2 (10) – 3.5%	4 (5) – 6.7%	24 (47) – 42.1%	32 (87) – 53.3%
UEs “Blutungsereignis”	35 (64) - 40.7%	49 (107) – 53.8%	58 (193) – 67.4%	68 (315) – 74.7%	10 (22) – 34.5%	16 (42) – 51.6%	19 (69) – 65.5%	22 (165) – 71.0%	25 (42) – 43.9%	33 (65) – 55.0%	39 (124) – 68.4%	46 (150) – 76.7%

Szenario C: ITT/SA-Patienten ohne Rituximab als Begleittherapie während der Studie, definiert als Rituximab-Therapie nur in der post-täglichen Plasmaaustauschphase (ITT/SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie).

Hinsichtlich der Patientencharakteristika wurden bei der Definition des Szenarios C einige Unterschiede zwischen diesen Patienten in TITAN und HERCULES festgestellt. Der Anteil der Frauen im Placeboarm war in der TITAN Studie höher als in der HERCULES Studie. Die mittlere Thrombozytenzahl war in beiden HERCULES-Armen generell höher als in beiden TITAN-Armen, war aber innerhalb der Studien ausgeglichen. In der TITAN-Studie gab es mehr Patienten mit früheren aTTP-Episoden (etwa 70% in jedem Arm) im Vergleich zu HERCULES (47,7% Placebo; 67,2% Caplacizumab). Darüber hinaus gab es in der HERCULES-Studie mehr Caplacizumab[®]-Patienten mit einer ADAMTS13-Aktivität >10% zu Studienbeginn im Vergleich zu den anderen Armen; ein Ungleichgewicht wurde auch bei TITAN beobachtet, in welcher Placebo-Patienten eine höhere ADAMTS13-Aktivität >10% (16,2% Placebo vs. 6,5% Caplacizumab) hatten. Der Plasmaaustausch vor der Randomisierung war ein wesentlicher Unterschied zwischen TITAN und HERCULES und ist über alle Analysen hinweg konsistent (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-93: Patientencharakteristika für die Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN und HERCULES bei Szenario C (ITT ohne RTX als Begleittherapie während der Studie)

Patienten Charakteristika nach Behandlung	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)		TITAN		HERCULES	
	Placebo (n=102)	Caplaci- zumab (n=92)	Placebo (n=37)	Caplaci- zumab (n=31)	Placebo (n=65)	Caplaci- zumab (n=61)
Alter – Durchschnitt (SD)	46.1 (13.7)	44.3 (12.3)	42.6 (13.5)	41.7 (13.3)	48.1 (13.5)	45.6 (13.2)
Weiblich – N (%)	67 (65.7)	61 (66.3)	20 (54.1)	21 (67.7)	47 (72.3)	40 (65.6)
Baseline Thrombozytenzahl (10 ⁹ /L) – Durchschnitt (SD)	34.4 (25.3)	28.1 (23.6)	28.8 (20.1)	21.7 (16.9)	37.5 (27.3)	31.3 (25.9)
vorherige aTTP Episode(n) INITIAL – N (%)	58 (56.9)	63 (68.5)	27 (73.0)	22 (71.0)	31 (47.7)	41 (67.2)
vorherige aTTP Episode(n) Rückfall – N (%)	44 (43.1)	29 (31.5)	10 (27.0)	9 (29.0)	34 (52.3)	20 (32.8)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline <10% - N (%)	87 (85.3)	71 (77.2)	28 (75.7)	24 (77.4)	59 (90.8)	47 (77.0)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline ≥10% - N (%)	12 (11.8)	15 (16.3)	6 (16.2)	2 (6.5)	6 (9.2)	13 (21.3)
Plasmaaustausch vor Randomisierung – N (%)	69 (67.6)	60 (65.2)	4 (10.8)	1 (3.2)	65 (100.0)	59 (96.7)

Gesamtstudienzeitraum

Im gesamten Untersuchungszeitraum gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Caplacizumab für den kombinierten Endpunkt und die Anzahl der Plasmaaustauschtage; zugunsten von Caplacizumab. Auch dieses Ergebnis wurde durch die Anzahl der Patienten und die Bedeutung in der HERCULES-Studie getrieben (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Szenario C (ITT ohne RTX als Begleittherapie während der Studie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, Gesamtstudienzeitraum

	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	Placebo (n=102)	Caplaci- zumab (n=92)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=37)	Caplaci- zumab (n=31)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=65)	Caplaci- zumab (n=61)	Odds Ratio	p- Wert
Gesamtmortalität – N (%)	5 (4.)	1 (1.1)	0.21	0.161	2 (5.4)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (4.6)	1 (1.6)	0.34	0.362
aTTP-bezogene Mortalität – N (%)	4 (3.9)	1 (1.1)	0.26	0.237	1 (2.7)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (4.6)	1 (1.6)	0.34	0.362
aTTP Rückfall – N (%)	33 (32.4)	16 (17.4)	0.44	0.019	10 (27.0)	9 (29.0)	1.10	0.854	23 (35.4)	7 (11.5)	0.24	0.003
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – N (%)	14 (13.7)	9 (9.8)	0.69	0.422	8 (21.6)	4 (12.9)	0.54	0.352	6 (9.2)	5 (8.2)	0.88	0.837
Kombinierter Endpunkt* – N (%)	48 (47.1)	22 (23.9)	0.35	0.001	17 (45.)	11 (35.5)	0.65	0.384	31 (47.7)	11 (18.0)	0.24	0.001
Therapier refraktärität – N (%)	7 (6.9)	0 (0.0)	n.a.		4 (10.8)	0 (0.0)	n.a.		3 (4.6)	0 (0.0)	n.a.	

* Anteil der Patienten mit aTTP-bezogenem Tod, Rückfall oder mindestens einem schwerwiegende thromboembolischen Ereignis

DB/SB Studienzeitraum

Im DB/SB-Studienzeitraum war das Wiederauftreten von aTTP-Ereignissen ebenfalls signifikant zugunsten einer Caplacizumab-Therapie. Darüber hinaus waren auch die kombinierten Endpunkte und die Plasmaaustauschrate für die mit Caplacizumab behandelten Patienten deutlich besser (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Szenario C (ITT ohne RTX als Begleittherapie während der Studie) – Meta-Analyse (gepoolte Analyse), TITAN, HERCULES, DB/SB Studienzeitraum

	Meta- Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	Placebo (n=102)	Caplaci- zumab (n=92)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=37)	Caplaci- zumab (n=31)	Odds Ratio	p- Wert	Placebo (n=65)	Caplaci- zumab (n=61)	Odds Ratio	p- Wert
Gesamtmortalität – N (%)	4 (3.9)	0 (0)	n.a.	n.a.	1 (2.7)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (4.6)	0 (0)	n.a.	n.a.
aTTP-bezogene Mortalität – N (%)	4 (3.9)	0 (0)	n.a.	n.a.	1 (2.7)	0 (0)	n.a.	n.a.	3 (4.6)	0 (0)	n.a.	n.a.
aTTP Rückfall – N (%)	33 (32.4)	5 (5.4)	0.12	0.000	10 (27.0)	3 (9.7)	0.29	0.081	23 (35.4)	2 (3.3)	0.06	0.000
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse – N (%)	13 (12.7)	7 (7.6)	0.57	0.254	7 (18.9)	2 (6.5)	0.30	0.148	6 (9.2)	5 (8.2)	0.88	0.837
Kombinierter Endpunkt* – N (%)	47 (46.1)	12 (13.0)	0.18	0.000	16 (43.2)	5 (16.1)	0.25	0.020	31 (47.7)	7 (11.5)	0.14	0.000
Therapierefraktärität – N (%)	7 (6.9)	0 (0.0)	n.a.		4 (10.8)	0 (0.0)	n.a.		3 (4.6)	0 (0.0)	n.a.	

* Anteil der Patienten mit aTTP-bezogenem Tod, Rückfall oder mindestens einem schwerwiegende thromboembolischen Ereignis

Sicherheit

Insgesamt hatten die Patienten zwischen Placebo und Caplacizumab ähnliche Charakteristika in Szenario C. Die einzigen geringfügigen Unterschiede wurden beim Anteil der Patienten mit früheren aTTP-Episoden (initial und rezidivierend) und der ADAMTS13-Aktivität zu Studienbeginn beobachtet (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-96: Patientencharakteristika für die Sicherheitsanalyse bei Szenario C (SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie)

Patienten Behandlung	Characteristika nach	Placebo (n=100)	Caplacizumab (n=90)
Alter – Durchschnitt (SD)		46.4 (13.7)	44.4 (13.1)
Weiblich – N (%)		65 (65.0)	61 (67.8)
Baseline Thrombozytenzahl ($10^9/L$) – Durchschnitt (SD)		34.4 (25.3)	28.1 (23.6)
vorherige aTTP Episode(n) INITIAL – N (%)		56 (56.0)	61 (67.8)
vorherige aTTP Episode(n) Rückfall – N (%)		44 (44.0)	29 (32.2)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline <10% - N (%)		87 (87.0)	71 (78.9)
ADAMTS13 Aktivität bei Baseline \geq 10% - N (%)		12 (12.0)	15 (16.7)
Plasmaaustausch vor Randomisierung – N (%)		69 (69.0)	60 (66.7)

Insgesamt zeigt der Sicherheitsvergleich zwischen Placebo und Caplacizumab ein ähnliches Profil für beide Arme in Szenario C. Leichte Unterschiede bestehen in der Anzahl der schweren UEs, Patienten mit mindestens einem schweren UE und den medikationsbedingten UEs zugunsten von Caplacizumab. Darüber hinaus gab es mehr Patienten mit mindestens einem schweren medikationsbedingten TEA und mindestens einem PA-bezogenen TEA im Placebo-Arm. Des Weiteren verstarb kein Patient nach einem UE auf Caplacizumab, während 4 Patienten im Placebo-Arm starben (Tabelle 4-97).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Szenario B (SA ohne RTX als Begleittherapie während der Studie) – Sicherheitsanalyse, Safetypopulation

Anzahl der Patienten (Ereignisse) - %	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum	
	Placebo (n=100)	Caplicizumab (n=90)	Placebo (n=100)	Caplicizumab (n=90)	Placebo (n=35)	Caplicizumab (n=30)	Placebo (n=35)	Caplicizumab (n=30)	Placebo (n=65)	Caplicizumab (n=60)	Placebo (n=65)	Caplicizumab (n=60)
Mindestens ein UE	95 (796) – 95.0%	87 (672) – 96.7%	97 (1080) – 97.0%	88 (873) – 97.8%	33 (374) – 94.3%	29 (276) – 96.7%	34 (421) – 97.1%	29 (403) – 96.7%	62 (422) – 95.4%	58 (396) – 96.7%	63 (659) – 96.9%	59 (470) – 98.3%
Mildes UE	28 (565) – 28.0%	34 (520) – 37.8%	18 (823) – 18.0%	21 (720) – 23.3%	6 (260) – 17.1%	6 (188) – 20.0%	4 (307) – 11.4%	4 (315) – 13.3%	22 (305) – 33.8%	28 (332) – 46.7%	14 (516) – 21.5%	17 (405) – 28.3%
Moderate UE	38 (174) – 38.0%	38 (129) – 42.2%	18 (303) – 18.4%	16 (327) – 18.2%	21 (101) – 60.0%	16 (75) – 53.3%	9 (148) – 25.7%	4 (202) – 13.8%	17 (73) – 26.2%	22 (54) – 36.7%	9 (155) – 14.3%	12 (125) – 20.3%
Schwere UE	29 (57) – 29.0%	15 (23) – 16.7%	61 (164) – 61.0%	51 (220) – 56.7%	6 (13) – 17.1%	7 (13) – 23.3%	21 (60) – 60.0%	21 (140) – 70.0%	23 (44) – 35.4%	8 (10) – 13.3%	40 (104) – 61.5%	30 (80) – 50.0%
Mindestens ein schwerwiegendes UE	48 (65) – 48.0%	28 (40) – 31.1%	74 (173) – 74.0%	58 (238) – 64.4%	14 (20) – 40.0%	12 (21) – 40.0%	26 (67) – 74.3%	22 (148) – 73.3%	34 (45) – 52.3%	16 (19) – 26.7%	48 (106) – 73.8%	36 (90) – 60.0%
Mindestens ein medikationsbedingtes UE	32 (65) – 32.0%	52 (142) – 57.8%	67 (222) – 67.0%	68 (340) – 75.6%	4 (11) – 11.4%	17 (55) – 56.7%	21 (58) – 60.0%	23 (182) – 76.7%	28 (54) – 43.1%	35 (87) – 58.3%	46 (164) – 70.8%	45 (158) – 75.0%

Anzahl der Patienten (Ereignisse) - %	Meta-Analyse (gepoolte Analyse)				TITAN				HERCULES			
	DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum		DB/SB Studienzeitraum		Gesamtstudienzeitraum	
	Placebo (n=100)	Caplacizumab (n=90)	Placebo (n=100)	Caplacizumab (n=90)	Placebo (n=35)	Caplacizumab (n=30)	Placebo (n=35)	Caplacizumab (n=30)	Placebo (n=65)	Caplacizumab (n=60)	Placebo (n=65)	Caplacizumab (n=60)
Mindestens ein schwerwiegendes medikationsbedingtes UE	4 (4) – 4.0%	13 (16) – 14.4%	49 (110) – 49.0%	51 (213) – 56.7%	0 (0) – 0.0%	4 (6) – 13.3%	19 (47) – 54.3%	19 (133) – 63.3%	4 (4) – 6.2%	9 (10) – 15.0%	30 (63) – 46.2%	32 (80) – 53.3%
Mindestens ein PA-bezogenes UE	47 (105) – 47.0%	37 (80) – 41.1%	70 (223) – 70.0%	58 (278) – 64.4%	20 (40) – 57.1%	15 (46) – 50.0%	28 (87) – 80.0%	21 (173) – 70.0%	27 (65) – 41.5%	22 (34) – 36.7%	42 (136) – 64.6%	37 (105) – 61.7%
Mindestens ein schwerwiegendes PA-bezogenes UE	7 (7) – 7.0%	4 (4) – 4.4%	51 (113) – 51.0%	45 (201) – 50.0%	2 (2) – 5.7%	3 (3) – 10.0%	21 (49) – 60.0%	18 (130) – 60.0%	5 (5) – 7.7%	1 (1) – 1.7%	30 (64) – 46.2%	27 (71) – 45.0%
UEs mit Todesfolge	4 (5) – 4.0%	0 (0) – 0.0%	49 (110) – 49.0%	45 (197) – 50.0%	1 (1) – 2.9%	0 (0) – 0.0%	20 (48) – 57.1%	18 (127) – 60.0%	3 (4) – 4.6%	0 (0) – 0.0%	29 (62) – 44.6%	27 (70) – 45.0%
UEs, die zu einem Abbruch des Studienmedikamentes führten	11 (11) – 11.0%	7 (8) – 7.8%	47 (126) – 47.0%	48 (207) – 53.3%	2 (2) – 5.7%	2 (3) – 6.7%	19 (51) – 54.3%	20 (132) – 66.7%	9 (9) – 13.8%	5 (5) – 8.3%	28 (75) – 43.1%	28 (75) – 46.7%
UEs, die zu einem Unterbruch des Studienmedikamentes führten	8 (17) – 8.0%	7 (10) – 7.8%	53 (116) – 53.0%	48 (206) – 53.3%	3 (4) – 8.6%	3 (5) – 10.0%	20 (49) – 57.1%	18 (130) – 60.0%	5 (13) – 7.7%	4 (5) – 6.7%	33 (67) – 50.8%	30 (76) – 50.0%
UEs “Blutungsereignis”	41 (74) – 41.0%	56 (145) – 62.2%	72 (224) – 72.0%	69 (343) – 76.7%	12 (30) – 34.3%	16 (44) – 53.3%	24 (77) – 68.6%	22 (171) – 73.3%	29 (44) – 44.6%	40 (101) – 66.7%	48 (147) – 73.8%	47 (172) – 78.3%

Subgruppe Krankenhausstandort

Für die Sensitivitätsanalysen zu Hospitalisierungen sowie Intensivstationseinweisungen wurden folgende Patientengruppen definiert, die unabhängig voneinander analysiert wurden:

- Szenario A: ITT-Patienten ohne Patientenrekrutierung an US-Standorten (ITT ohne US-Standorte)
- Szenario B: ITT-Patienten ohne Patientenrekrutierung an US und türkischen Standorten (ITT ohne US-Standorte & türkische Standorte)

Szenario A: ITT-Patienten ohne Patientenrekrutierung an US-Standorten (ITT ohne US-Standorte)

Beim Ausschluss von US-Studienzentren aus dem Analyseset reduziert die Caplacizumab-Therapie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Durchschnitt um 5,26 Tage ($p=0,020$) im gesamten Studienzeitraum und in etwa in gleichem Umfang (5,63 Tage; $p=0,002$) im DB/SB Behandlungszeitraum (Tabelle 4-98). Hedges'g deutet darauf hin, dass in der Gesamtstudienzeit ein geringer bis mittlerer Effekt (Hedges'g=0,46) und ein mittlerer Effekt während der Behandlungszeit vorliegt (Hedges'g=0,63).

Darüber hinaus wird die Anzahl der Tage auf der Intensivstation mit der Caplacizumab-Therapie in beiden Studienperioden um durchschnittlich mehr als 7 Tage reduziert. Hedges'g zeigt für beide Perioden eine starke Wirkung von Caplacizumab im Vergleich zum Placebo-Arm.

Tabelle 4-98: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US Standorte

	Placebo		Caplacizumab		Ergebnisse		
	N	Durchschnitt (Standard- abweichung)	N	Durchschnitt (Standard- abweichung)	Koeffizient	p-Wert	Hedges'g
Anzahl an Krankenhaustagen, Gesamtstudienzeitraum	51	17.7 (14.0)	61	12.4 (8.4)	-5.26	0.020	0.46
Anzahl an Krankenhaustagen, DB/SB Zeitraum	51	15.8 (11.4)	61	10.2 (6.0)	-5.63	0.002	0.63
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, Gesamtstudienzeitraum	20	11.6 (13.3)	27	3.7 (2.2)	-7.88	0.011	0.88
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, DB/SB Zeitraum	20	11.1 (12.1)	27	3.4 (2.1)	-7.61	0.008	0.93

Szenario B: ITT-Patienten ohne Patientenrekrutierung an US und türkischen Standorten (ITT ohne US-Standorte & türkische Standorte)

Wenn man US-amerikanische und türkische Studienzentren aus dem Analyseset ausschließt, reduziert die Caplacizumab-Therapie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Durchschnitt um 5,16 Tage ($p=0,033$) im gesamten Studienzeitraum und in etwa in gleicher Höhe (5,65 Tage; $p=0,003$) im DB/SB Behandlungszeitraum (Tabelle 4-99). Hedges'g zeigt an, dass in der gesamten Studienzeit ein geringer bis mittlerer Effekt (Hedges'g=0.45) und ein mittlerer Effekt während der Behandlungszeit vorliegt (Hedges'g=0,63).

Darüber hinaus wird die Anzahl der Tage auf der Intensivstation mit der Caplacizumab-Therapie in beiden Studienperioden um durchschnittlich mehr als 7 Tage reduziert. Hedges'g zeigt für beide Perioden eine starke Wirkung von Caplacizumab im Vergleich zum Placebo-Arm.

Tabelle 4-99: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US & türkischen Standorte

	Placebo		Caplacizumab		Ergebnisse		
	N	Durchschnitt (Standard- abweichung)	N	Durchschnitt (Standard- abweichung)	Koeffizient	p-Wert	Hedges'g
Anzahl an Krankenhaustagen, Gesamtstudienzeitraum	46	18.1 (14.4)	57	12.9 (8.4)	-5.16	0.033	0.45
Anzahl an Krankenhaustagen, DB/SB Zeitraum	46	16.2 (11.4)	57	10.5 (5.1)	-5.65	0.003	0.63
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, Gesamtstudienzeitraum	20	11.6 (13.3)	25	3.6 (2.3)	-7.91	0.011	0.87
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, DB/SB Zeitraum	20	11.1 (12.1)	25	3.4 (2.2)	-7.65	0.008	0.92

Fazit: Rituximab Subanalysen

Generell ist die geringe Stichprobengröße und die geringe Anzahl von Patienten mit den jeweiligen Ereignissen in den drei Szenarien erwähnenswert. Jedenfalls war der kombinierte Endpunkt, bestehend aus Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, einem Wiederauftreten von aTTP oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis, im Caplacizumab-Behandlungsarm unabhängig vom Szenario durchweg signifikant überlegen. Darüber hinaus zeigten alle ausgewählten Ereignisse numerisch einen Vorteil zugunsten von Caplacizumab.

In den Szenarien, in denen Patienten mit Rituximab initial (Szenario B) bzw. im Verlauf der Studie (Szenario C) ausgeschlossen wurden, waren auch die Anzahl der Exazerbationen signifikant zugunsten der Caplacizumab-Therapie.

Hinsichtlich der Sicherheit gab es keinen Unterschied zwischen Caplacizumab und Placebo für eines der drei untersuchten Szenarien. Wenn ein Unterschied festgestellt wurde, war dieser gering und zugunsten von Caplacizumab.

Der Ausschluss von US-amerikanischen und türkischen Studienzentren hat weder die Anzahl der Krankenhausaufenthalte noch die Tage auf der Intensivstation wesentlich verändert. Auch die Rituximab-Szenarien änderten nichts an der Interpretation der Krankenhausaufenthalte und der ITS-Tage. Eine Caplacizumab Therapie kann die Tage im Krankenhaus und auf der Intensivstation unabhängig von Studienort und Rituximab-Verabreichung deutlich verkürzen, weshalb die Studiendaten auch auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Caplacizumab bei allen aTTP-Patienten unabhängig von einer möglichen Rituximab-Verabreichung wirksam und sicher ist.

4.3.1.3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung über Evidenz aus zwei randomisierten, kontrollierten Studien verfügt.

Durch das Vorliegen der systematischen Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden RCTs ist die vorliegende Evidenz die höchste gemäß der VerFO des G-BA, mit einem Evidenzgrad Ia (systematische Übersichtsarbeiten von mindestens zwei Studien der Evidenzstufe Ib).

TITAN war eine randomisierte, einfachblinde (EB) (Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert), placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Die Studienpopulation bestand aus symptomatischen Erwachsenen mit akuten Episoden der erworbenen TTP, die eine Behandlung mit Plasmaaustausch erforderten.

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die die Einleitung einer täglichen Plasmaaustausch-Behandlung erforderte. In HERCULES wurden im Falle einer Exazerbation während der Doppelblindphase (DB) die Patienten auf eine offene (OL)-Behandlung mit Caplacizumab umgestellt.

In beiden Studien wurden Caplacizumab und Placebo in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“). Dabei wurde Caplacizumab oder Placebo während des täglichen Plasmaaustauschs und für einen anschließenden 30 Tage Zeitraum verabreicht (DB/SB Zeitraum).

Der Nachbeobachtungszeitraum in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde zur Durchführung der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der Nachbeobachtungszeitraum auf einheitliche 30 Tage angepasst – und bei der gemeinsamen Darstellung von HERCULES und TITAN werden die Ergebnisse dieses vereinheitlichten Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen berichtet.

Caplacizumab zeigt ein gutes Nebenwirkungsprofil, mit mukokutanen Blutungen als der am häufigsten berichteten Nebenwirkung; dies steht im Einklang mit seinem Wirkmechanismus.

Die beiden RCTs TITAN und HERCULES waren ähnlich im Design. Die wichtigsten Unterschiede waren, dass in HERCULES...

1. Die Studie doppelblind war (während TITAN einfachblind war).
2. Alle Patienten einen vorherigen Plasmaaustausch vor der Randomisierung haben mussten.
3. Für die Plasmaaustausch- und Kortikosteroidtherapie ein Behandlungsstandard definiert wurde (während in TITAN keine Protokollanweisungen bezüglich des Standardstandards für die Versorgung vorlagen).
4. Im Falle eines Nachweises einer persistierenden immunologischen Grunderkrankung wurde eine Verlängerung der Behandlung über die 30 Tage nach Ende der täglichen PA-Periode hinaus durchgeführt (maximal 4x 7 Tage Behandlungsverlängerung).
5. Im Falle eines Rezidivs während der Doppelblindphase (DB) die Patienten auf eine offene (OL)-Behandlung mit Caplacizumab umgestellt wurden, während die Verblindung für die anfängliche Behandlungszuteilung beibehalten wurde.
6. ein unabhängiges Komitee zur Bewertung von (adversen) Ereignissen eingesetzt wurde

TITAN (ALX-0681-2.1/10) (2, 3)

TITAN war eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunosuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab. Dabei konnte die protektive Wirkung der Behandlung mit Caplacizumab bei Patienten mit einer akuten aTTP-Episode gezeigt werden.

- Exazerbationen der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der ersten täglichen Plasmaaustauschbehandlung traten bei weniger Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe (3 Patienten) auf, als in der Placebo-Gruppe (11 Patienten). Das Relative Risiko liegt bei 0,30 (95% KI: 0,09; 0,97; $p = 0,045$).

Das Auftreten refraktärer aTTP wurde post-hoc anhand von verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert:

- „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und $LDH > ULN$ “ [Benhamou-Definition, (13)] oder
- „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (14)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 7,7% (Scully-Definition) und 10,3% (Benhamou-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,14 (95%KI: 0,02; 1,00; $p=0,050$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,14 (95%KI: 0,01; 1,38; $p=0,092$).

Des Weiteren wurde in einer Post-hoc-Analyse der TITAN Studie der Einfluss der Behandlung mit Caplacizumab auf die Inzidenz von klinisch relevanten thromboembolischen Ereignissen untersucht, die während der medikamentösen Behandlungsphase der Studie auftraten. Die standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) für "embolische und thrombotische Ereignisse" wurde verwendet, um das Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen unerwünschten Ereignissen (UEs) während der Behandlungsphase zu bestimmen. Nach einer medizinischen Überprüfung der von der SMQ definierten Ereignisse wurden insgesamt 18 schwerwiegende thromboembolische Ereignisse identifiziert. Insgesamt erkrankten 11,4% der mit Caplacizumab behandelten Patienten im Vergleich zu 37,8% der mit Placebo behandelten Patienten während der Behandlungsdauer an einem oder mehreren schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen.

Für die Behandlung mit Caplacizumab wurden in dieser Studie keine unerwarteten Sicherheitsprobleme festgestellt. Die Ergebnisse lagen im erwartbaren Rahmen einer aTTP Population.

Kein Patient in der Caplacizumab Behandlungsgruppe starb während der Behandlungsphase der Studie. Zwei Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe verstarben. Ein Todesfall wurde nachträglich dem Behandlungszeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Placebo Behandlung führte, und ein Todesfall wurde dem Follow-up Zeitraum zugeordnet. Ein Patient verstarb auf Grund schwerer refraktärer TTP und ein Patient an einer aTTP-assoziierten Hirnblutung, wobei nur derjenige Patient mit der aTTP-assoziierten Hirnblutung als aTTP assoziierter Todesfall gewertet wurde, da lediglich hier vom Studienarzt die aTTP-Assoziation im CRF bestätigt wurde.

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 97,1% (n=34 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 94,6% (n=35 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,03; 95%KI: 0,93; 1,13; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 34,3% (n=12 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 40,5% (n=15 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,85; 95%KI: 0,46; 1,54; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 2,6% (n=1 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,15; 95%KI: 0,00; 7,39; p=0,337). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 54,3% (n=19 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 35,1% (n=13 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,55; 95%KI: 0,91; 2,63; p=0,110). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 5,7% (n=2 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,4% (n=2 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,072; 15,6; p=1,000]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 8,6% (n=3 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 8,1% (n=3 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,23; 4,89; p=0,943]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 57,1% (n=20 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 13,5% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 4,23 [95%KI: 1,78; 10,03; p=0,0011]). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 11,4% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 0% (n=0 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 8,57 [95%KI: 0,14; 4,15]; p=0,0356).

HERCULES (ALX0681-C301) (4)

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunosuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab.

In dieser Studie wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschphase und weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Des Weiteren durften die Patienten vor der Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme bereits mit dem Plasmaaustausch begonnen haben, was einen Kernunterschied zum Design der vorherigen TITAN Studie darstellt.

Mit dieser Studie wurde weitere Evidenz für die Behandlung mit Caplacizumab generiert. Den primären Endpunkt stellte dabei die Zeit vom Start der Medikation bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl dar. Einen sekundären Endpunkt stellte der kombinierte Endpunkt aus aTTP-bezogenem Tod, aTTP-Rezidiv oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der Behandlungsphase dar. Insgesamt erfuhren 49% der Patienten in der Placebo-Gruppe eines oder mehrere dieser Ereignisse dieses zusammengesetzten Endpunkts im Vergleich zu nur 13% in der mit Caplacizumab-behandelten Gruppe; dies bedeutet eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion dieses Endpunktes von 74% ($p < 0,0001$). Das Relative Risiko lag bei 0,25 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,13 bis 0,49 ($p < 0,0001$).

Während der Behandlungsphase verstarb kein Patient in der Caplacizumab -Gruppe an einem TTP-bedingten Ereignis, gegenüber drei verstorbenen Patienten (4,1%) in der Placebo-Gruppe.

Ein Wiederauftreten der aTTP (im Sinne einer Exazerbation) wurde bei nur 3 Patienten (4,2%) in der Caplacizumab -Gruppe gegenüber 28 Patienten (38,4%) in der Placebo-Gruppe während der DB-Behandlungsphase dokumentiert. Bei zwei Patienten, die mit Caplacizumab behandelt wurden, war dabei möglicherweise eine katheterassoziierte Infektion der Auslöser einer weiteren thrombozytopenischen Krise. Demgegenüber war ein dritter Patient mit der Therapie nicht adhärent und so bei gleichzeitigem niedrigem ADAMTS13 einem erhöhten Risiko für einen Rückfall oder eine Exazerbation ausgesetzt.

Sowohl in der Caplacizumab -Gruppe als auch in der Placebogruppe traten während der DB-Behandlungsperiode jeweils bei 6 Patienten (8,2% im Placebo-Arm; 8,5% in Caplacizumab -Arm) **schwerwiegende thromboembolische** Ereignisse auf. In HERCULES wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer des täglichen Plasmaaustausches und für weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das absolute Auftreten von schwerwiegenden

thromboembolischen Ereignissen, in der Placebo-Gruppe während der Behandlung beeinflusst haben, da vorwiegend Patienten unter Placebo-Therapie eine Exazerbation erfahren haben und auf OL Caplacizumab umgestellt wurden; dadurch wurde verhindert, dass es zur Ausbildung von Mikrothromben und dadurch möglicherweise zu thromboembolischen Komplikationen bei diesen Patienten kommen konnte.

Die Vermeidung von Exazerbation unter Therapie mit Caplacizumab, konnte während des gesamten Studienzeitraums in der HERCULES Studie gezeigt werden: Während der DB-Behandlungsphase erlitten weniger Patienten in der Caplacizumab -Gruppe eine Exazerbation der TTP als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$); 4,2% der Probanden (3 von 71) in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 38,4% der Probanden (28 von 73) in der Gruppe erlitten eine Exazerbation. Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,11 (95% KI: 0,03; 0,34; $p < 0,0001$).

In der HERCULES gab es im Nachbeobachtungszeitraum 6 Rückfälle bei Patienten in der Caplacizumab -Behandlungsgruppe (8,3%) im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe. Die hohe Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei den diesen Patienten bei denen die Caplacizumab -Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Bei allen sechs Patienten der Caplacizumab -Gruppe, die während des Nachbeobachtungszeitraums einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10%, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Die Patienten hätten somit noch weiter behandelt werden müssen. Insgesamt erreichten 70% der Patienten nach der Behandlung mit Caplacizumab für die Dauer des PA und die 30 Tage danach ein Sistieren der akuten aTTP Episode. Bei den meisten Patienten, die am Ende der 30-tägigen Nachbeobachtung im Anschluss an die PA-Phase eine fortlaufende Krankheitsaktivität aufwiesen, führte eine Verlängerung der Behandlung mit Caplacizumab um bis zu 4 Wochen, begleitet von einer Optimierung der Immunsuppression, zur Remission der vorliegenden aTTP-Episode. Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten (etwa 5%), die am Ende der 30-tägigen Nachbeobachtung im Anschluss an die PA-Phase eine anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen, hätte die Immunsuppression möglicherweise weiter optimiert werden müssen. Um solche Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMTS13-Aktivitätswerte unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

Refraktärität ist ein Indikator für eine schlechte Überlebensprognose bei Patienten mit aTTP. Das Auftreten refraktärer aTTP wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert:

- Per Protokoll: • „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und $LDH > ULN$ “ [Benhamou-Definition, (13)] oder

- Post-hoc: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (14)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 4,2% (Benhamou-Definition) und 7,0% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,01; 1,30; $p=0,083$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,02; 0,77]; $p=0,024$).

Die Behandlung mit Caplacizumab zeigte darüber hinaus einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Einfluss auf die Verweildauer im Krankenhaus und der Intensivstation. Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Behandlung mit Caplacizumab die Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Mittelwert 3,4 (Standardabweichung 2,1) Tage in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 9,7 (11,0) in der Placebo-Gruppe ($p=0,005$)) und die Dauer der Hospitalisierung während der gesamten Behandlungsdauer (9,9 (5,9) Tage in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 14,4 (10,4) in der Placebo-Gruppe ($p=0,001$)).

Im Rahmen der Studie ereigneten sich vier Todesfälle. Drei Patienten verstarben während der Behandlungsphase in der Placebo-Gruppe. Ein Patient verstarb während der Nachbeobachtungsphase in der Caplacizumab-Gruppe zu einem Zeitpunkt, als dieser nicht mehr aktiv behandelt wurde (das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt).

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 95,8% ($n=68$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,9% ($n=70$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,99; 95%KI: 0,93; 1,07; $p=0,972$). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 26,8% ($n=19$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 53,4% ($n=39$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,50; 95%KI: 0,32; 0,78; $p=0,002$). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% ($n=0$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 4,1% ($n=3$ Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,13; 95%KI: 0,01; 1,30; $p=0,083$). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 62,0% ($n=44$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 46,6% ($n=34$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33; 95%KI: 0,98; 1,81; $p=0,067$). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie**

führten lag bei 12,3% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,0% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,57 [95%KI: 0,16; 1,68; p=0,306). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 5,6% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,8% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,82 [95%KI: 0,23; 2,94; p=0,764). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,3% (n=40 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,5% (n=31 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33 [95%KI: 0,95; 1,86; p=0,099). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,7% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,5% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 2,31 [95%KI: 0,75; 7,17]; p=0,146).

Insgesamt wurde für Caplacizumab ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil aufgezeigt, der eine Kombination aus aTTP-bedingter Mortalität, Exazerbationen und relevanten thromboembolischen Ereignissen beinhaltet. Die Studienergebnisse zeigen auch, dass Caplacizumab das Potenzial hat, refraktäre Erkrankungen zu vermeiden. Darüber hinaus lieferte die Studie Hinweise auf ein Anhalten der protektiven Wirkung von Caplacizumab, wenn die Behandlung bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität verlängert wurde. Basierend auf diesem Befund sollte die Behandlung mit Caplacizumab fortgesetzt werden, bis die autoimmune Ursache der akuten aTTP Episode erfolgreich behandelt wurde. Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

META-ANALYSE (integrated / gepoolte Analyse)

Die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden randomisierten, kontrollierten Studien TITAN und HERCULES bestätigten die klinischen Ergebnisse der Einzelstudien. Im Bereich der Gesamtmortalität sowie des separaten Endpunktes aTTP-bezogenen Todes konnte im Behandlungszeitraum ein signifikanter Vorteil bei einer Caplacizumab Behandlung gezeigt werden. Während der DB / SB-Behandlungsperiode wurde in der Caplacizumab-Gruppe kein Todesfall berichtet, während 4 Patienten (3,6%) in der Placebogruppe starben. Alle 4 Todesfälle in der Placebogruppe während der DB/SB-Behandlungsperiode waren TTP-bezogen. Das berechnete Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95%KI: 0,02; 0,98; p=0,048).

Die Behandlung mit Caplacizumab zu einer 84%-igen relativen Reduktion bei der Entwicklung einer Exazerbation während der DB/SB-Behandlung, im Vergleich zu Placebo (p<0,0001). Insgesamt 6 Patienten (5,6%) in der Caplacizumab -Gruppe hatten insgesamt 6 Exazerbationen während der DB/SB-Behandlung im Vergleich zu 39 Patienten (34,8%) mit 41 Exazerbationen in der Placebo-Gruppe. Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,16 (95% KI: 0,07; 0,36; p < 0,0001).

Ein Rückfall wurde in 14 Patienten (13,0%) in der Caplacizumab-Gruppe, im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die hohe Rückfallrate im Caplacizumab-Arm erklärt sich dadurch, dass in den meisten Patienten in denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll eingestellt wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP noch nicht ausbehandelt war. Um dies zu verhindern soll Caplacizumab gemäß den Fachinformationen so lange verabreicht werden bis die zugrundeliegende autoimmune Ursache ausbehandelt ist. Diese Daten zeigen auch, dass Patienten vor einem Rückfall geschützt werden, solange die Therapie mit Caplacizumab durchgeführt wird. Das berechnete Relative Risiko für den Endpunkt Rückfall liegt bei 9,08 (95% KI: 3,06; 26,8; $p < 0,001$).

Im patientenrelevanten Endpunkt der Therapierefraktärität wurde ein statistisch signifikanter Vorteil unter einer Caplacizumab Behandlung gezeigt. Unabhängig von der Definition waren zwischen 6,3% (Benhamou-Definition) und 7,1% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,03; 0,60; $p=0,009$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,03; 0,54]; $p=0,005$).

Des Weiteren, führte die Behandlung mit Caplacizumab zu einer 40,8-prozentigen Reduktion an Patienten mit schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der DB/SB-Behandlungsperiode. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Während der DB/SB-Behandlungsperiode traten bei insgesamt 8 Patienten (7,4%) in der Caplacizumab -Gruppe 10 behandlungsbedingte schwerwiegende thromboembolische Ereignisse auf, verglichen mit 14 Patienten (12,5%) mit 18 Ereignissen in der Placebogruppe. In der Phase-III-HERCULES-Studie wurden Patienten, bei denen während der Studienmedikation ein TTP-Rezidiv auftrat, für die Dauer des Plasmaaustauschzeitraums und für mindestens 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das nachfolgende Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen beeinflusst haben.

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den DB/SB Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 96,2% (n=102 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,5% (n=105 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,01; 95%KI: 0,95; 1,07; $p=0,776$). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 29,2% (n=31 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 49,1% (n=54 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,60; 95%KI: 0,42; 0,85; $p=0,004$). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten DB/SB Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI:

0,02; 0,98; $p=0,048$). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 60,4% ($n=464$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,7% ($n=47$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,41; 95%KI: 1,08; 1,84; $p=0,011$). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 6,6% ($n=7$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 10,0% ($n=11$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,66 [95%KI: 0,27; 1,64; $p=0,371$]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 6,6% ($n=7$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,3% ($n=8$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,91 [95%KI: 0,34; 2,42; $p=0,847$]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,6% ($n=60$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 32,7% ($n=36$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,73 [95%KI: 1,26; 2,37; $p<0,001$]). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,3% ($n=13$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% ($n=4$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 3,34 [95%KI: 1,14; 10,02]; $p=0,029$)

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei die Blutungsereignisse, entsprechend dem Wirkmechanismus von Caplacizumab, gegenüber der Vergleichsbehandlung erwartungsgemäß erhöht sind.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers
2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
3. Studien aus der Suche in Studienregistern
4. Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 4-108: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
POST-HERCULES	Niedrigere Evidenzstufe (Folgestudie für Patienten, welche die Studie ALX0681-C301 (HERCULES) abgeschlossen haben (Post-HERCULES), siehe Anhang-4D1 Studie 1 Derzeit laufend, es liegen noch keine Ergebnisse vor

Zur Erläuterung der Studie POST-HERCULES ist das Studienprotokoll beigelegt (50).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für Caplacizumab, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bereits bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt.

Durch das Vorliegen der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden RCTs ist die vorliegende Evidenz die höchste gemäß der Verfo des G-BA, mit einem Evidenzgrad Ia (systematische Übersichtsarbeiten von mindestens zwei Studien der Evidenzstufe Ib).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde auf Basis der besten vorliegenden Evidenz, und somit auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) für die im Folgenden beschriebenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

TITAN (ALX-0681-2.1/10) (2, 3)

TITAN war eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunosuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab. Dabei konnte die protektive Wirkung der Behandlung mit Caplacizumab bei Patienten mit einer akuten aTTP-Episode gezeigt werden.

- Exazerbationen der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der ersten täglichen Plasmaaustauschbehandlung traten bei weniger Patienten in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe (3 Patienten) auf, als in der Placebo-Gruppe (11 Patienten). Das Relative Risiko liegt bei 0,30 (95% KI: 0,09; 0,97; $p = 0,045$).

Das Auftreten refraktärer aTTP wurde post-hoc anhand von verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert:

- • „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ [Benhamou-Definition, (13)] oder
- • „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (14)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 7,7% (Scully-Definition) und 10,3% (Benhamou-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,14 (95%KI: 0,02; 1,00; $p=0,050$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,14 (95%KI: 0,01; 1,38; $p=0,092$).

Des Weiteren wurde in einer Post-hoc-Analyse der TITAN Studie der Einfluss der Behandlung mit Caplacizumab auf die Inzidenz von klinisch relevanten thromboembolischen Ereignissen untersucht, die während der medikamentösen Behandlungsphase der Studie auftraten. Die standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) für "embolische und thrombotische Ereignisse" wurde verwendet, um das Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen unerwünschten Ereignissen (UEs) während der Behandlungsphase zu bestimmen. Nach einer medizinischen Überprüfung der von der SMQ definierten Ereignisse wurden insgesamt 18

schwerwiegende thromboembolische Ereignisse identifiziert. Insgesamt erkrankten 11,4% der mit Caplacizumab behandelten Patienten im Vergleich zu 37,8% der mit Placebo behandelten Patienten während der Behandlungsdauer an einem oder mehreren schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen.

Für die Behandlung mit Caplacizumab wurden in dieser Studie keine unerwarteten Sicherheitsprobleme festgestellt. Die Ergebnisse lagen im erwartbaren Rahmen einer aTTP Population.

Kein Patient in der Caplacizumab Behandlungsgruppe starb während der Behandlungsphase der Studie. Zwei Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe verstarben. Ein Todesfall wurde nachträglich dem Behandlungszeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Placebo Behandlung führte, und ein Todesfall wurde dem Follow-up Zeitraum zugeordnet. Ein Patient verstarb auf Grund schwerer refraktärer TTP und ein Patient an einer aTTP-assoziierten Hirnblutung, wobei nur derjenige Patient mit der aTTP-assoziierten Hirnblutung als aTTP assoziierter Todesfall gewertet wurde, da lediglich hier vom Studienarzt die aTTP-Assoziation im CRF bestätigt wurde.

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 97,1% (n=34 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 94,6% (n=35 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,03; 95%KI: 0,93; 1,13; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 34,3% (n=12 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 40,5% (n=15 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,85; 95%KI: 0,46; 1,54; p=0,586). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 2,6% (n=1 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,15; 95%KI: 0,00; 7,39; p=0,337). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 54,3% (n=19 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 35,1% (n=13 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,55; 95%KI: 0,91; 2,63; p=0,110). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 5,7% (n=2 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,4% (n=2 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,072; 15,6; p=1,000]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 8,6% (n=3 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 8,1% (n=3 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 1,06 [95%KI: 0,23; 4,89; p=0,943]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 57,1% (n=20 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 13,5% (n=5 Patienten) in der Placebo-

Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 4,23 [95%KI: 1,78; 10,03; $p=0,0011$]). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 11,4% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 0% (n=0 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 8,57 [95%KI: 0,14; 4,15]; $p=0,0356$).

HERCULES (ALX0681-C301) (4)

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunosuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab.

In dieser Studie wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschphase und weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Des Weiteren durften die Patienten vor der Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme bereits mit dem Plasmaaustausch begonnen haben, was einen Kernunterschied zum Design der vorherigen TITAN Studie darstellt.

Mit dieser Studie wurde weitere Evidenz für die Behandlung mit Caplacizumab generiert. Den primären Endpunkt stellte dabei die Zeit vom Start der Medikation bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl dar. Einen sekundären Endpunkt stellte der kombinierte Endpunkt aus aTTP-bezogenem Tod, aTTP-Rezidiv oder schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der Behandlungsphase dar. Insgesamt erfuhren 49% der Patienten in der Placebo-Gruppe eines oder mehrere dieser Ereignisse dieses zusammengesetzten Endpunkts im Vergleich zu nur 13% in der mit Caplacizumab-behandelten Gruppe; dies bedeutet eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion dieses Endpunktes von 74% ($p < 0,0001$). Das Relative Risiko lag bei 0,25 und einem 95% Konfidenzintervall von 0,13 bis 0,49 ($p < 0,0001$).

Während der Behandlungsphase verstarb kein Patient in der Caplacizumab -Gruppe an einem TTP-bedingten Ereignis, gegenüber drei verstorbenen Patienten (4,1%) in der Placebo-Gruppe.

Ein Wiederauftreten der aTTP (im Sinne einer Exazerbation) wurde bei nur 3 Patienten (4,2%) in der Caplacizumab -Gruppe gegenüber 28 Patienten (38,4%) in der Placebo-Gruppe während der DB-Behandlungsphase dokumentiert. Bei zwei Patienten, die mit Caplacizumab behandelt wurden, war dabei möglicherweise eine katheterassoziierte Infektion der Auslöser einer weiteren thrombozytopenischen Krise. Demgegenüber war ein dritter Patient mit der Therapie nicht adhärent und so bei gleichzeitigem niedrigen ADAMTS13 einem erhöhten Risiko für einen Rückfall oder eine Exazerbation ausgesetzt.

Sowohl in der Caplacizumab -Gruppe als auch in der Placebogruppe traten während der DB-Behandlungsperiode jeweils bei 6 Patienten (8,2% im Placebo-Arm; 8,5% in Caplacizumab -Arm) **schwerwiegende thromboembolische** Ereignisse auf. In HERCULES wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer des täglichen Plasmaaustausches und für weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das absolute Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen, in der Placebo-Gruppe während der Behandlung beeinflusst haben, da vorwiegend Patienten unter Placebo-Therapie eine Exazerbation erfahren haben und auf OL Caplacizumab umgestellt wurden; dadurch wurde verhindert, dass es zur Ausbildung von Mikrothromben und dadurch möglicherweise zu thromboembolischen Komplikationen bei diesen Patienten kommen konnte.

Die Vermeidung von Exazerbation unter Therapie mit Caplacizumab, konnte während des gesamten Studienzeitraums in der HERCULES Studie gezeigt werden: Während der DB-Behandlungsphase erlitten weniger Patienten in der Caplacizumab -Gruppe eine Exazerbation der TTP als in der Placebo-Gruppe ($p < 0,0001$); 4,2% der Probanden (3 von 71) in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 38,4% der Probanden (28 von 73) in der Gruppe erlitten eine Exazerbation. Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,11 (95% KI: 0,03; 0,34; $p < 0,0001$).

In der HERCULES gab es im Nachbeobachtungszeitraum 6 Rückfälle bei Patienten in der Caplacizumab -Behandlungsgruppe (8,3%) im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe. Die hohe Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei den diesen Patienten bei denen die Caplacizumab -Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Bei allen sechs Patienten der Caplacizumab -Gruppe, die während des Nachbeobachtungszeitraums einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10%, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Die Patienten hätten somit noch weiter behandelt werden müssen. Insgesamt erreichten 70% der Patienten nach der Behandlung mit Caplacizumab für die Dauer des PA und die 30 Tage danach ein Sistieren der akuten aTTP Episode. Bei den meisten Patienten, die am Ende der 30-tägigen Nachbeobachtung im Anschluss an die PA-Phase eine fortlaufende Krankheitsaktivität aufwiesen, führte eine Verlängerung der Behandlung mit Caplacizumab um bis zu 4 Wochen, begleitet von einer Optimierung der Immunsuppression, zur Remission der vorliegenden aTTP-Episode. Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten (etwa 5%), die am Ende der 30-tägigen Nachbeobachtung im Anschluss an die PA-Phase eine anhaltende Krankheitsaktivität aufwiesen, hätte die Immunsuppression möglicherweise weiter optimiert werden müssen. Um solche Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMTS13-Aktivitätswerte unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

Refraktärität ist ein Indikator für eine schlechte Überlebensprognose bei Patienten mit aTTP. Das Auftreten refraktärer aTTP wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen der Refraktärität analysiert:

- Per Protokoll: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ [Benhamou-Definition, (13)] oder
- Post-hoc: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (14)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 4,2% (Benhamou-Definition) und 7,0% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,01; 1,30; $p=0,083$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,02; 0,77]; $p=0,024$).

Die Behandlung mit Caplacizumab zeigte darüber hinaus einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Einfluss auf die Verweildauer im Krankenhaus und der Intensivstation. Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Behandlung mit Caplacizumab die Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Mittelwert 3,4 (Standardabweichung 2,1) Tage in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 9,7 (11,0) in der Placebo-Gruppe ($p=0,005$)) und die Dauer der Hospitalisierung während der gesamten Behandlungsdauer (9,9 (5,9) Tage in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 14,4 (10,4) in der Placebo-Gruppe ($p=0,001$)).

Im Rahmen der Studie ereigneten sich vier Todesfälle. Drei Patienten verstarben während der Behandlungsphase in der Placebo-Gruppe. Ein Patient verstarb während der Nachbeobachtungsphase in der Caplacizumab-Gruppe zu einem Zeitpunkt, als dieser nicht mehr aktiv behandelt wurde (das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt).

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 95,8% ($n=68$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,9% ($n=70$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,99; 95%KI: 0,93; 1,07; $p=0,972$). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 26,8% ($n=19$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 53,4% ($n=39$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,50; 95%KI: 0,32; 0,78; $p=0,002$). Der Anteil der Patienten mit

UEs mit Todesfolge lag bei 0% (n=0 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 4,1% (n=3 Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,13; 95%KI: 0,01; 1,30; p=0,083). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 62,0% (n=44 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 46,6% (n=34 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33; 95%KI: 0,98; 1,81; p=0,067). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 12,3% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,0% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,57 [95%KI: 0,16; 1,68; p=0,306). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 5,6% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,8% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,82 [95%KI: 0,23; 2,94; p=0,764). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,3% (n=40 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,5% (n=31 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33 [95%KI: 0,95; 1,86; p=0,099). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,7% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,5% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 2,31 [95%KI: 0,75; 7,17]; p=0,146).

Insgesamt wurde für Caplacizumab ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil aufgezeigt, der eine Kombination aus aTTP-bedingter Mortalität, Rückfällen und relevanten thromboembolischen Ereignissen beinhaltet. Die Studienergebnisse zeigen auch, dass Caplacizumab das Potenzial hat, refraktäre Erkrankungen zu vermeiden. Darüber hinaus lieferte die Studie Hinweise auf ein Anhalten der protektiven Wirkung von Caplacizumab, wenn die Behandlung bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität verlängert wurde. Basierend auf diesem Befund sollte die Behandlung mit Caplacizumab fortgesetzt werden, bis die autoimmune Ursache der akuten aTTP Episode erfolgreich behandelt wurde. Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

META-ANALYSE (integrated / gepoolte Analyse)

Die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden randomisierten, kontrollierten Studien TITAN und HERCULES bestätigten die klinischen Ergebnisse der Einzelstudien. Im Bereich der Gesamtmortalität sowie des separaten Endpunktes aTTP-bezogenen Todes konnte im Behandlungszeitraum ein signifikanter Vorteil bei einer Caplacizumab Behandlung gezeigt werden. Während der DB / SB-Behandlungsperiode wurde in der Caplacizumab-Gruppe kein Todesfall berichtet, während 4 Patienten (3,6%) in der Placebogruppe starben. Alle 4 Todesfälle in der Placebogruppe während der DB/SB-Behandlungsperiode waren TTP-bezogen. Das berechnete Peto-Odds Ratio liegt bei 0,14 (95%KI: 0,02; 0,98; p=0,048).

Die Behandlung mit Caplacizumab zu einer 84%-igen relativen Reduktion bei der Entwicklung einer Exazerbation während der DB/SB-Behandlung, im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$). Insgesamt 6 Patienten (5,6%) in der Caplacizumab -Gruppe hatten insgesamt 6 Exazerbationen während der DB/SB-Behandlung im Vergleich zu 39 Patienten (34,8%) mit 41 Exazerbationen in der Placebo-Gruppe. Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,16 (95% KI: 0,07; 0,36; $p < 0,0001$).

Ein Rückfall wurde in 14 Patienten (13,0%) in der Caplacizumab-Gruppe, im Vergleich zu keinem Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die hohe Rückfallrate im Caplacizumab -Arm erklärt sich dadurch, dass in den meisten Patienten in denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll eingestellt wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP noch nicht ausbehandelt war. Um dies zu verhindern soll Caplacizumab gemäß den Fachinformationen so lange verabreicht werden bis die zugrundeliegende autoimmune Ursache ausbehandelt ist. Diese Daten zeigen auch, dass Patienten vor einem Rückfall geschützt werden, solange die Therapie mit Caplacizumab durchgeführt wird. Das berechnete Relative Risiko für den Endpunkt Rückfall liegt bei 9,08 (95% KI: 3,06; 26,8; $p < 0,001$).

Im patientenrelevanten Endpunkt der Therapierefraktärität wurde ein statistisch signifikanter Vorteil unter einer Caplacizumab Behandlung gezeigt. Unabhängig von der Definition waren zwischen 6,3% (Benhamou-Definition) und 7,1% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,03; 0,60; $p=0,009$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,03; 0,54]; $p=0,005$).

Des Weiteren, führte die Behandlung mit Caplacizumab zu einer 40,8-prozentigen Reduktion an Patienten mit schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der DB/SB-Behandlungsperiode. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Während der DB/SB-Behandlungsperiode traten bei insgesamt 8 Patienten (7,4%) in der Caplacizumab -Gruppe 10 behandlungsbedingte schwerwiegende thromboembolische Ereignisse auf, verglichen mit 14 Patienten (12,5%) mit 18 Ereignissen in der Placebogruppe. In der Phase-III-HERCULES-Studie wurden Patienten, bei denen während der Studienmedikation ein TTP-Rezidiv auftrat, für die Dauer des Plasmaaustauschzeitraums und für mindestens 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das nachfolgende Auftreten von schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen beeinflusst haben.

Das Sicherheitsprofil von Caplacizumab und Placebo ist im Folgenden für den DB/SB Behandlungszeitraum dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 96,2% ($n=102$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,5% ($n=105$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,01; 95%KI: 0,95;

1,07; $p=0,776$). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 29,2% ($n=31$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 49,1% ($n=54$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,60; 95%KI: 0,42; 0,85; $p=0,004$). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% ($n=0$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% ($n=4$ Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten DB/SB Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,02; 0,98; $p=0,048$). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 60,4% ($n=464$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,7% ($n=47$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,41; 95%KI: 1,08; 1,84; $p=0,011$). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 6,6% ($n=7$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 10,0% ($n=11$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,66 [95%KI: 0,27; 1,64; $p=0,371$]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 6,6% ($n=7$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,3% ($n=8$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,91 [95%KI: 0,34; 2,42; $p=0,847$]). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,6% ($n=60$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 32,7% ($n=36$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 1,73 [95%KI: 1,26; 2,37; $p<0,001$]). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,3% ($n=13$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 3,6% ($n=4$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 3,34 [95%KI: 1,14; 10,02]; $p=0,029$).

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei die Blutungsereignisse, entsprechend dem Wirkmechanismus von Caplacizumab, gegenüber der Vergleichsbehandlung erwartungsgemäß erhöht sind.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- 1) erheblicher Zusatznutzen*
- 2) beträchtlicher Zusatznutzen*
- 3) geringer Zusatznutzen*
- 4) nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- 5) kein Zusatznutzen belegbar*
- 6) der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden die beiden verfügbaren und relevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) TITAN (ALX-0681-2.1/10) und HERCULES (ALX0681-C301) für das Orphan Drug Caplacizumab herangezogen.

TITAN war eine randomisierte, einfachblinde (EB) (Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert), placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Die Studienpopulation bestand aus symptomatischen Erwachsenen mit akuten Episoden der erworbenen TTP, die eine Behandlung mit Plasmaaustausch erforderten.

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Die Studienpopulation bestand aus Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die die Einleitung einer täglichen Plasmaaustausch-Behandlung erforderte. In HERCULES wurden im Falle einer Exazerbation während der Doppelblindphase (DB) die Patienten auf eine offene (OL)-Behandlung mit Caplacizumab umgestellt.

In beiden Studien wurden Caplacizumab und Placebo in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“). Dabei wurde Caplacizumab oder Placebo während des täglichen Plasmaaustauschs und für einen anschließenden 30 Tage Zeitraum verabreicht (DB/SB Zeitraum).

Der Nachbeobachtungszeitraum in TITAN betrug bis zu 12 Monate im Vergleich zu 30 Tagen bei HERCULES. Aus diesem Grund wurde zur Durchführung der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der Nachbeobachtungszeitraum auf einheitliche 30 Tage angepasst – und

bei der gemeinsamen Darstellung von HERCULES und TITAN werden die Ergebnisse dieses vereinheitlichten Nachbeobachtungszeitraums von 30 Tagen berichtet.

Zur Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens wurde entsprechend der IQWiG-Methodik bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen und Nebenwirkungen ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,75, 0,90 oder 1,00 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten >1 wurden Schwellenwerte mittel Kehrwertbildung festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,334, 1,112 bzw. 1,0 überschritt.

Bei nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschritt. Bei Vorliegen von Effekten >1 wurden diese Schwellenwerte mittels Kehrwertbildung auf 1,25 bzw. 1,112 festgelegt, d.h. ein Effekt wurde dann als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die untere Grenze des 95 % KI einen Wert von 1,25 bzw. 1,112 überschritt.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1988) (15) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde auf Grundlage des 95% KI zu Hedges'g folgendes Klassifikationsschema angewendet:

Das 95%-Konfidenzintervall zu Hedges'g...

schließt Werte im Bereich $[-0,2 ; 0,2]$ nicht aus

schließt Werte im Bereich $[-0,2 ; 0,2]$ aus,
nicht aber Werte im Bereich $[-0,5 ; 0,5]$

schließt Werte im Bereich $[-0,5 ; 0,5]$ aus,
nicht aber Werte im Bereich $[-0,8 ; 0,8]$

schließt Werte im Bereich $[-0,8 ; 0,8]$ aus

Bewertung

kein relevanter Effekt

relevanter Effekt mit kleiner
Effektstärke

relevanter Effekt mit mittlerer
Effektstärke

relevanter Effekt mit großer
Effektstärke

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien sowie der darauf basierenden Meta-Analyse (gepoolte Analyse) gegeben. Dabei wird zunächst für die Wirksamkeitsendpunkte ein tabellarischer Gesamtergebnisüberblick gegeben auf dessen Basis dann das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet und tabellarisch dargestellt wurde. Gefolgt wird diese Bewertung der Wirksamkeit von einem Gesamtüberblick sowie der Bewertung des Endpunktes Sicherheit.

Der Gesamtergebnisüberblick zu den Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 4-110 wiedergegeben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-110: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (ITT Population)

Patientenrelevante Effektivitätspunkte	TITAN				HERCULES				Meta-Analyse (gepoolte Analyse)			
	Caplacizumab (n=36)	Placebo (n=39)	RR / MWD / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (n=72)	Placebo (n=73)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert	Caplacizumab (n=108)	Placebo (n=112)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert
Gesamt-Mortalität (DB/SB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,146 [0,00; 7,39]	0,337	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
aTPP-bezogene Mortalität (DB/SB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,146 [0,00; 7,39]	0,337	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,048
Exazerbationen (DB/SB Zeitraum) - n (%)	3 (8,3)	11 (28,2)	RR 0,30 [0,09; 0,97]	0,045	3 (4,2)	28 (38,4)	RR 0,11 [0,03; 0,34]	<0,0001	6 (5,6)	39 (34,8)	RR 0,16 [0,07; 0,36]	<0,0001
Rückfall (30-Tage Nachbeobachtungszeitraum) - n (%)	8 (22,2)	0 (0,0)	Peto OR 9,984 [2,32; 42,89]	0,002	6 (8,3)	0 (0,0)	Peto OR 8,055 [1,58; 41,07]	0,012	14 (13,0)	0 (0,0)	Peto OR 9,075 [3,06; 26,89]	<0,001
Therapierefraktarität (Benhamou-Definition) - n (%)	0 (0%)	4 (10,3%)	Peto OR 0,135 [0,02; 1,00]	0,050	0 (0,0)	3 (4,2)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083	0 (0,0)	7 (6,3)	Peto OR 0,134 [0,03; 0,60]	0,009
Therapierefraktarität (Scully-Definition) - n (%)	0 (0,0%)	3 (7,7%)	Peto OR 0,139 [0,01; 1,38]	0,092	0 (0%)	5 (7,0%)	Peto OR 0,130 [0,02; 0,77]	0,024	0 (0%)	8 (7,1%)	Peto OR 0,133 [0,03; 0,54]	0,005
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse (DB/SB Zeitraum) - n (%)	2 (5,6)	8 (20,5)	RR 0,27 [0,06; 1,19]	0,084	6 (8,3)	6 (8,2)	RR 1,01 [0,34; 3,00]	0,98	8 (7,4)	14 (12,5)	RR 0,60 [0,26; 1,36]	0,215
Krankenhaustage (DB/SB Zeitraum) - Mittelwert (SD)**	nicht erfasst				9,9 (5,9)	14,4 (10,4)	MWD -4,58 [-7,36; -1,79] Hedges'g=0,54 [0,20; 0,87]	0,001	nicht möglich			
Tage auf ITS (DB/SB Zeitraum) - Mittelwert (SD)***	nicht erfasst				3,4 (2,1)	9,7 (11,0)	MWD -6,31 [-10,63; -1,99] Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	0,005	nicht möglich			

*ein Todesfall wurde nachträglich dem SB Zeitraum zugeordnet, da die todesfallauslösende Nebenwirkung zum Abbruch der Studienmedikation führte; **bezogen auf Patienten mit Krankenhausaufenthalt n=73 Placebo, n=71 Caplacizumab; ***bezogen auf Patienten mit ITS Aufenthalt; n=27 Placebo, n=28 Caplacizumab; Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges g) durch (16, 17).

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bereits bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt. Die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden RCTs durchgeführt. Einzige Ausnahme ist die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation, da diese Endpunkte nur in HERCULES erhoben wurden. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Wirksamkeitsendpunkte in Tabelle 4-111 dargestellt.

Tabelle 4-111: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. ZVT n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtmortalität)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,137 [0,02; 0,98] p=0,048	Ausmaß Zusatznutzen: gering
aTTP-bezogene Mortalität		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,137 [0,02; 0,98] p=0,048	Ausmaß Zusatznutzen: gering
Morbidität - Exazerbation (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	6 (5,6) vs. 39 (34,5) RR=0,16 [0,07; 0,36] p<0,0001	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Rückfall (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	14 (13,0) vs. 0 (0) Peto OR =9,075 [3,06; 26,89] p<0,001	Ausmaß geringerer Nutzen: erheblich
Morbidität - Therapierefraktärität (Benhamou-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 7 (6,3) Peto OR =0,134 [0,03; 0,60] p=0,009	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Therapierefraktärität (Scully-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	0 (0) vs. 8 (7,1) Peto OR =0,133 [0,03; 0,54] p=0,005	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Thromboembolische Ereignisse (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=108 Caplacizumab ; N=112 Placebo)	8 (7,4) vs. 14 (12,5) RR=0,60 [0,26; 1,36] P=0,215	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Tage auf Intensivstation – (DB/SB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=28 Caplacizumab; N=27 Placebo)	MWD=-4,58 Tage p=0,001; Hedges'g=0,54 [0,203; 0,865]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar
Krankenhaustage – (DB/SB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	MWD=-6,31 Tage; p=0,005 Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges g) durch (16, 17).

Der Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit ist in Tabelle 4-112 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-112: Gesamtergebnisüberblick über die Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit für TITAN, HERCULES und die Meta-Analyse (gepoolte Analyse)

Unerwünschte Nebenwirkungen	TITAN				HERCULES				Meta-Analyse (gepoolte Analyse)			
	Caplacizumab (N=35)	Placebo (N=37)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (N=71)	Placebo (N=73)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert	Caplacizumab (N=106)	Placebo (N=110)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert
Patienten mit ≥ 1 UE - n (%)	34 (97,1)	35 (94,6)	RR 1,027 [0,933;1,130]	0,5862	68 (95,8)	70 (95,9)	RR 0,999 [0,933;1,069]	0,9723	102 (96,2)	105 (95,5)	RR 1,008 [0,954, 1,066]	0,7762
Patienten mit ≥ 1 SUE - n (%)	12 (34,3)	15 (40,5)	RR 0,846 [0,463;1,544]	0,5855	19 (26,8)	39 (53,4)	RR 0,501 [0,322;0,778]	0,0021	31 (29,2)	54 (49,1)	RR 0,596 [0,419, 0,847]	0,0039
UEs mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)*	Peto OR 0,143 [0,00; 7,21]	0,330	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,135 [0,01; 7,32]	0,085	0 (0,0)	4 (3,6)*	Peto OR 0,137 [0,02; 0,98]	0,1422
Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	19 (54,3)	13 (35,1)	RR 1,545 [0,907;2,633]	0,1096	44 (62,0)	34 (46,6)	RR 1,331 [0,980;1,807]	0,0672	64 (60,4)	47 (42,7)	RR 1,413 [1,083, 1,843]	0,0108
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	2 (5,7%)	2 (5,4%)	RR = 1,061 [0,141;7,970],	0,9544	5 (7,0%)	9 (12,3%)	RR 1,057; [0,157;7,101]	0,9544	7 (6,6%)	11 (10,0%)	RR 0,003 [-0,103; 0,109]	0,9544
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	3 (8,6)	3 (8,1)	RR 1,057 [0,228;4,892]	0,9433	4 (5,6)	5 (6,8)	RR 0,823 [0,230;2,939]	0,7637	7 (6,6)	8 (7,3)	RR 0,908 [0,341, 2,416]	0,8468
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	20 (57,1)	5 (13,5)	RR 4,229 [1,782;10,03]	0,0011	40 (56,3)	31 (42,5)	RR 1,327 [0,948;1,857]	0,0997	60 (56,6)	36 (32,7)	RR 1,73 [1,262, 2,371]	0,0007
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	4 (11,4)	0 (0,0)	Peto OR 8,57 [1,16; 63,52]	0,036	9 (12,7)	4 (5,5)	RR 2,313 [0,746;7,173]	0,1463	13 (12,3)	4 (3,6)	RR 3,373 [1,136, 10,016]	0,0286

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hodges g) durch (16, 17).

Auch für den Endpunkt Sicherheit wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse der RCTs durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die den Endpunkt Sicherheit in Tabelle 4-113 dargestellt.

Tabelle 4-113: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt Sicherheit (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. ZVT n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
Patienten mit ≥ 1 UE (Kategorie nicht schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	102 (96,2) vs. 105 (95,5) RR = 1,008 [0,954, 1,066] p=0,7762	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Patienten mit ≥ 1 SUE (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	31 (29,2) vs. 54 (49,1) RR 0,596 [0,419, 0,847] p=0,0039	Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich
UEs mit Todesfolge (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	0 (0) vs. 4 (3,6) Peto OR = 0,14 [0,02; 0,98] p=0,048	Ausmaß Zusatznutzen: gering
Blutungsereignisse (ohne TTP) (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	64 (60,4) vs. 47 (42,7) RR 1,413 [1,083, 1,843] p=0,0108	Ausmaß geringerer Nutzen: gering
UEs die zum Abbruch der Studie führten (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	7 (6,6) vs. 11 (10,0) RR 0,66 [0,266, 1,639] p=0,3711	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	7 (6,6) vs. 8 (7,3) RR 0,908 [0,341, 2,416] p=0,8468	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie nicht schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	60 (56,6) vs. 36 (32,7) RR 1,73 [1,262, 2,371] p=0,0007	Ausmaß geringerer Nutzen: beträchtlich
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie schwerwiegend)		
Meta-Analyse (gepoolte Analyse) (N=106 Caplacizumab ; N=110 Placebo)	13 (12,3) vs. 4 (3,6) RR 3,373 [1,136, 10,016] p=0,0286	Ausmaß geringerer Nutzen: beträchtlich

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges g) durch (16, 17).

Für Caplacizumab, ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bereits bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit in zwei randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien belegt.

Durch das Vorliegen der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) der beiden RCTs ist die vorliegende Evidenz die höchste gemäß der Verfo des G-BA, mit einem Evidenzgrad Ia (systematische Übersichtsarbeiten von mindestens zwei Studien der Evidenzstufe Ib).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde auf Basis der besten vorliegenden Evidenz, und somit auf Basis der Ergebnisse der Meta-Analyse (gepoolte Analyse) für die im Folgenden beschriebenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

Mortalität / aTTP bezogene Mortalität

Im oben dargestellten Behandlungszeitraum (DB/SB Zeitraum) verstarben 4 Patienten (3,6%) in der Placebo-Gruppe und kein Patient, der mit Caplacizumab behandelt wurde. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für die **Endpunkte Mortalität und aTTP bezogene Mortalität** einem **geringen Zusatznutzen**.

Morbidität - Exazerbation

Unter Behandlung mit Caplacizumab (DB/SB Zeitraum) erlitten lediglich 6 (5,6%) der Patienten ein als Exazerbation definiertes aTTP Rezidiv im Vergleich zu 39 (34,5%) in der Placebo-Gruppe. Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Exazerbation** einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität - Rückfall

Im Nachbetrachtungszeitraum (von 30 Tagen) erlitten 14 (13,0%) der Patienten im Caplacizumab-Arm ein als Rückfall definiertes Rezidiv im Vergleich zu 0 (0,0%) in der Placebo-Gruppe. Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Rückfall** einem **erheblichen geringeren Nutzen**, der jedoch durch die in den Studien begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Die Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei diesen Patienten, bei denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Unter der Caplacizumab-Behandlung waren diese Patienten vor einem aTTP Rezidiv geschützt, was die protektive Wirkung von Caplacizumab in der akuten Phase der aTTP belegt. Bei allen Patienten der Caplacizumab-Gruppe, die nach

Absetzen der Therapie einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10%, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Die Patienten hätten somit noch weiter behandelt werden müssen, was gemäß Zulassung und Fachinformation empfohlen wird. Das heißt, um solche Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMTS13-Aktivitätswerte unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

Morbidität - Therapierefraktärität

Das Auftreten der Therapierefraktärität wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen analysiert. Unabhängig von der zu Grunde gelegten Definition wurde unter Caplacizumab-Therapie kein Patient als therapierefraktär eingestuft – im Vergleich zu 7 (6,3%) [Benhamou-Definition] bzw. zu 8 (7,1%) [Scully-Definition] in der Placebo-Gruppe. Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Therapierefraktärität** einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität - Schwerwiegende Thromboembolische Ereignisse

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer 40,8-prozentigen relativen Reduktion an Patienten mit schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen [8 (7,4%) Caplacizumab-Gruppe vs. 14 (12,5%) Placebo-Gruppe] während der DB/SB-Behandlungsperiode. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **schwerwiegende thromboembolische Ereignisse** **keinem Zusatznutzen**.

Morbidität – Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Tage im Krankenhaus (Mittelwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo -4,58 Tage) und der Anzahl der Tage auf der Intensivstation (Mittelwertdifferenz Caplacizumab versus. Placebo =-6,31 Tage). Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für beide Endpunkte **Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation** einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Sicherheit

Auf Basis der unerwünschten Ereignisse (UE) und der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) im Behandlungszeitraum wurden für den Endpunkt Sicherheit der Zusatznutzen und

der geringere Nutzen der Caplacizumab-Behandlung untersucht. Daraus ergibt sich für die Sicherheitsendpunkte **„Patienten mit ≥ 1 UE“**, **„UEs mit Todesfolge“**, **„UEs die zum Abbruch der Studie führten“** und **„UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten“** kein Zusatznutzen aber auch kein geringerer Nutzen.

Für den Sicherheitsendpunkt **„Blutungsereignisse (ohne TTP)“** ergibt sich ein **geringerer Nutzen von geringem Ausmaß**, der im Einklang mit dem Wirkmechanismus von Caplacizumab steht.

Für die Sicherheitsendpunkte **„UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind“** sowie die **„SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind“** ergibt sich jeweils ein **geringerer Nutzen von beträchtlichem Ausmaß**. Im Gegensatz dazu ergibt sich für den Sicherheitsendpunkt **„Patienten mit ≥ 1 SUE“** ein **erheblicher Zusatznutzen** für Caplacizumab.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Insgesamt wurde für Caplacizumab mit einer Reduktion der Mortalität, der aTTP Exazerbationen und der Therapierefraktärität ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil gezeigt. Die Studienergebnisse belegen zudem, dass Caplacizumab in der Lage ist, aTTP Exazerbationen (während der Caplacizumab-Behandlung) zu verhindern und somit Krankenhausaufenthalte und Intensivstationsaufenthalte zu verkürzen.

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei die Blutungsereignisse, entsprechend dem Wirkmechanismus von Caplacizumab, gegenüber der Vergleichsbehandlung erwartungsgemäß erhöht sind. Allerdings waren die meisten Blutungsereignisse selbstbegrenzt und klangen wieder ab und mussten nur in einigen Fällen medizinisch behandelt werden.

Die vielen vorgenannten positiven Effekte von Caplacizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Ausmaß oftmals als erheblich zu bewerten sind, und der damit einhergehende Zusatznutzen durch Caplacizumab überwiegen den nur bei wenigen Endpunkten festgestellten geringeren Zusatznutzen, der, wie in Abschnitten 4.3 und 4.4 näher ausgeführt, im Wesentlichen protokollbedingt ist.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen ergibt sich für Caplacizumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der definierten Zielpopulation.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Caplacizumab ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit einer Episode der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie TITAN	(9)	Ablynx NV. Clinical Study Protocol: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (24.6.2013/Version 13.0: Final) (= TITAN). 2013.
	(51)	Ablynx NV. Clinical Study Protocol - Tables, Listing and Figure Shells: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (09.12.2013/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2013.
	(2)	Ablynx NV. Clinical Study Report: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (29.5.2015/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2015.

	(3) Ablynx NV. Addendum to Clinical Study Report: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (16.6.2016/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2016.
	(10) Ablynx NV. Statistical Analysis Plan: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (09.12.2013/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2013.
	(11) Ablynx NV. Appendix I – Protocol ALX-0681-2.1/10: Definition of ‘Major’ Protocol Deviations (PDs) for Data Analysis (21.05.2014) (= TITAN). 2014.
	(44) clinicaltrials.gov. Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (=TITAN)(NCT01151423): https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423 ; 2010 [updated September. Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423 . (last access: 25.09.2018)
	(43) EU Clinical Trials Register. A Phase II single blind, randomized, 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 (= TITAN) (EudraCT number: 2010-019375-30) 2016 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019375-30/results . (last access: 25.09.2018)
	(45) ICTRP Search Portal of the WHO. A Phase II single blind, randomized, 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. (EUCTR2010-019375-30-BE) 2010 [Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019375-30-BE . (last access: 25.09.2018)

	(19)	Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <i>N Engl J Med.</i> 2016;374(6):511-22.
	(21)	Peyvandi F, Callewaert F. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [comment on full paper]. <i>N Engl J Med.</i> 2016;374(25):2497-8.
	(23)	Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knoebl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>J Thromb Haemost.</i> 2017.
Studie HERCULES	(5)	Ablynx NV. CLINICAL STUDY PROTOCOL ALX0681-C301: 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 (20.7.2016/Version 3.0: Final). 2018.
	(4)	Ablynx NV. CLINICAL STUDY REPORT ALX0681-C301 (HERCULES): A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (18.6.2018/Version 2.0: Final). 2018.
	(12)	Ablynx NV. STATISTICAL ANALYSIS PLAN ALX0681-C301: 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 (14.9.2017/Version 1.1: Final). 2018.
	(47)	clinicaltrials.gov. Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (=HERCULES)(NCT02553317): https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317 ; 2015 [updated November. Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317 . (last access: 25.09.2018)

	(46) EU Clinical Trials Register. 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. (= HERCULES) (EudraCT number: 2015-001098-42) 2016 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001098-42/DE . (last access: 25.09.2018)
	(48) ICTRP Search Portal of the WHO. A Phase III trial with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (EUCTR2015-001098-42-BE) 2015 [Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001098-42-BE . (last access: 25.09.2018)
	(49) PharmNet.Bund. 2015-001098-42 - 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 2015 [Available from: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html . (last access: 24.07.2018)
	(24) Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, editors. Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 59th Annual Meeting of the American Association of Hematology (ASH) - LBA-1; 2017; San Diego, USA.
	(40) Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura-results of the phase 3 hercules study. British Journal of Haematology. 2018;181(Supplement 1):18.
	(41) Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Hamostaseologie. 2018;38(Supplement 1):A23-A4.

	(42)	Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;130(Supplement 1).
Meta-Analyse (gepoolte Analyse)	(38)	Ablynx NV. Integrated Summary of Efficacy Caplacizumab (24.4.2018, Version 1 Final). 2018.
	(52)	Ablynx NV. Statistical Analysis Plan: Integrated summary of efficacy for clinical studies conducted with ALX0081/ALX0681: CAPLACIZUMAB. 2018.
	(39)	Ablynx NV. Integrated Summary of Safety Caplacizumab (24.4.2018, Version 1 Final). 2018.
	(53)	Ablynx NV. Statistical Analysis Plan: Integrated summary of safety for clinical studies conducted with ALX-0081: CAPLACIZUMAB. 2018.
Zusätzliche Analysen für den G-BA	(16)	Ablynx NV. Statistical Analysis Plan - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis, request by the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 31.07.2018). 2018.
	(17)	Ablynx NV. Statistical Analysis Report V1.0 - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis for submission at the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 26.09.2018). 2018.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist (=Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V

für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V) 2017 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>]; (last access: 17.05.2018).

2. Ablynx NV. Clinical Study Report: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (29.5.2015/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2015.

3. Ablynx NV. Addendum to Clinical Study Report: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (16.6.2016/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2016.

4. Ablynx NV. CLINICAL STUDY REPORT ALX0681-C301 (HERCULES): A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (18.6.2018/Version 2.0: Final). 2018.

5. Ablynx NV. CLINICAL STUDY PROTOCOL ALX0681-C301: 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 (20.7.2016/Version 3.0: Final). 2016.

6. Sozialgesetzbuch V. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist 2017 [Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328]; (last access: 13.09.2017).

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch (finale Fassung) gemäß §8 Abs. 1AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-146. 2017.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 11.04.2018 B2 in Kraft getreten am 12. April 2018. 2018 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf]; (last access: 13.09.2017).

9. Ablynx NV. Clinical Study Protocol: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (24.6.2013/Version 13.0: Final) (= TITAN). 2013.

10. Ablynx NV. Statistical Analysis Plan: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (09.12.2013/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2013.

11. Ablynx NV. Appendix I – Protocol ALX-0681-2.1/10: Definition of ‘Major’ Protocol Deviations (PDs) for Data Analysis (21.05.2014) (= TITAN). 2014.
12. Ablynx NV. STATISTICAL ANALYSIS PLAN ALX0681-C301: 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 (14.9.2017/Version 1.1: Final). 2017.
13. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost.* 2015;13(2):293-302.
14. 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):312-22.
15. Cohen J. The t Test for Means. Chapter 2. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). Hillsdale, NJ,: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. p. S. 19-74.
16. Ablynx NV. Statistical Analysis Plan - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis, request by the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 31.07.2018). 2018.
17. Ablynx NV. Statistical Analysis Report V1.0 - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis for submission at the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 26.09.2018). 2018.
18. Callewaert F, Roodt J, Ulrichs H, Stohr T, van Rensburg WJ, Lamprecht S, et al. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;120(17):3603-10.
19. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knobl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22.
20. Ulrichs H, Silence K, Schoolmeester A, de JP, Rossenu S, Roodt J, et al. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs. *Blood.* 2011;118(3):757-65.
21. Peyvandi F, Callewaert F. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [comment on full paper]. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2497-8.
22. Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, et al. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica.* 2008;93(2):232-9.
23. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knoebl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1448-52.
24. Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, editors. Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Hercules Study of

Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. 59th Annual Meeting of the American Association of Hematology (ASH) - LBA-1; 2017; San Diego, USA.

25. Goel R, King KE, Takemoto CM, Ness PM, Tobian AA. Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. *Transfusion*. 2016;56(6):1451-8.
26. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica*. 2012;97(8):1181-6.
27. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;25;115(8):1500-11.
28. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, Perdue JJ, Kremer Hovinga JA, Lammle B, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013;122(12):2023-9.
29. Vesely SK. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2015;13((suppl 1)):S216-S22.
30. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-35.
31. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol*. 1995;70(6):319-23.
32. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292-9.
33. Rajan SK. BMJ Best Practice "Thrombotic thrombocytopenic purpura", last updated: May 27, 2016: BMJ Publishing Group Limited; 2016 [Available from: <http://bestpractice.bmj.com>]; (last access: 01.06.2016).
34. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version 2018 [Available from: https://www.g-drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf]; (last access: 15.06.2018).
35. George JN. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S88-S91.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 [Available from: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf]; (last access: 13.09.2017).
37. European Medicine Agency (EMA). Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95) (last accessed: May 24th 2017) 1995 [Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf]; (last access: 19.06.2018).

38. Ablynx NV. Integrated Summary of Efficacy Caplacizumab (24.4.2018, Version 1 Final). 2018.
39. Ablynx NV. Integrated Summary of Safety Caplacizumab (24.4.2018, Version 1 Final). 2018.
40. Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura-results of the phase 3 hercules study. *British Journal of Haematology*. 2018;181(Supplement 1):18.
41. Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie*. 2018;38(Supplement 1):A23-A4.
42. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(Supplement 1).
43. EU Clinical Trials Register. A Phase II single blind, randomized, 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 (= TITAN) (EudraCT number: 2010-019375-30) 2016 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019375-30/results>]; (last access: 25.09.2018).
44. clinicaltrials.gov. Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (=TITAN)(NCT01151423): <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423>; 2010 [updated September. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423>]; (last access: 25.09.2018).
45. ICTRP Search Portal of the WHO. A Phase II single blind, randomized, 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. (EUCTR2010-019375-30-BE) 2010 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019375-30-BE>]; (last access: 25.09.2018).
46. EU Clinical Trials Register. 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. (= HERCULES) (EudraCT number: 2015-001098-42) 2016 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001098-42/DE>]; (last access: 25.09.2018).
47. clinicaltrials.gov. Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (=HERCULES)(NCT02553317): <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317>; 2015 [updated November. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317>]; (last access: 25.09.2018).

48. ICTRP Search Portal of the WHO. A Phase III trial with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (EUCTR2015-001098-42-BE) 2015 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001098-42-BE>]; (last access: 25.09.2018).
49. PharmNet.Bund. 2015-001098-42 - 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 2015 [Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>]; (last access: 24.07.2018).
50. Ablynx NV. Clinical Study Protocol ALX0681-C302: Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (24.5.2016/Version 1.0: Final)(=Post-HERCULES). 2016.
51. Ablynx NV. Clinical Study Protocol - Tables, Listing and Figure Shells: 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 (Protocol Number: ALX-0681-2.1/10) (09.12.2013/Version 1.0: Final) (= TITAN). 2013.
52. Ablynx NV. Statistical Analysis Plan: Integrated summary of efficacy for clinical studies conducted with ALX0081/ALX0681: CAPLACIZUMAB. 2018.
53. Ablynx NV. Statistical Analysis Plan: Integrated summary of safety for clinical studies conducted with ALX-0081: CAPLACIZUMAB. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	PubMed.gov (inkl. Medline)	
Suchoberfläche	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced	
Datum der Suche	24.07.2018	
Zeitsegment	1946 to 24.07.2018	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((caplacizumab[Title/Abstract] OR alx-0081[Title/Abstract] OR alx 0681[Title/Abstract] OR alx 81[Title/Abstract] OR alx0081[Title/Abstract] OR alx0681[Title/Abstract] OR alx81[Title/Abstract] OR 2r27ab6766[Title/Abstract] OR 915810-67-2[Title/Abstract] OR alx 0081[Title/Abstract]))	29
2	((caplacizumab[Supplementary Concept] OR alx-0081[Supplementary Concept] OR alx 0681[Supplementary Concept] OR alx 81[Supplementary Concept] OR alx0081[Supplementary Concept] OR alx0681[Supplementary Concept] OR alx81[Supplementary Concept] OR alx 0081[Supplementary Concept] OR))	9
3	((2r27ab6766[EC/RN Number] OR 915810-67-2[EC/RN Number]))	0
4	(#1 OR #2 OR #3)	33
5	((animals [mh] NOT humans [mh:noexp]))	4477571
6	#4 not #5	30

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	24.07.2018	
Zeitsegment	1974 to 24.07.2018	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	caplacizumab/	80
2	(caplacizumab or alx-0081 or "alx 0081" or "alx 0681" or alx 81 or alx0081 or alx0681 or alx81 or 2r27ab6766 or 915810-67-2).ti,ab,kw,tn,rn.	131
3	or/1-2	131
4	(animal/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or nonhuman/) not exp human/	5936821
5	3 not 4	128

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	24.07.2018	
Zeitsegment	Issue 6 of 12, June 2018	
Suchfilter	Trials-(Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(caplacizumab or alx-0081 or "alx 0081" or "alx 0681" or "alx 81" or alx0081 or alx0681 or alx81 or 2r27ab6766 or 915810-67-2)	18

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

entfällt

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

entfällt

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

entfällt

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	caplacizumab OR alx-0081 OR alx 0681 OR alx 81 OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR 915810-67-2 OR alx 0081 [other terms]
Treffer	6

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	caplacizumab OR alx-0081 OR alx 0681 OR alx 81 OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR 915810-67-2 OR alx 0081
Treffer	7 (32 records for 7 trials)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	caplacizumab OR "alx-0081" OR "alx 0681" OR "alx 81" OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR "alx 0081" OR 915810-67-2
Treffer	4

Studienregister	Klinische Prüfungen (Clinical Trials) database
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	24.07.2018
Suchstrategie	Die folgenden Suchbegriffe wurden jeweils im Feld ‘Textfelder’ abgefragt und mit ODER verknüpft: caplacizumab alx-0081 alx 0681 alx 81 alx0681 alx 0081 alx0081 2r27ab6766 915810-67-2 ((((((FT=caplacizumab? OR FT=alx-0081?) OR FT=alx 0681?) OR FT=alx 81?) OR FT=alx0681?) OR FT=alx 0081?) OR FT=alx0081?) OR FT=2r27ab6766?) OR FT=915810-67-2?
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

entfällt

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

entfällt

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

entfällt

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	Callewaert F, Ulrichs H, Kremer HJ, Swert K, Tersago D. The predictive value of ADAMTS13 activity for treatment monitoring of patients with acquired TTP: data from the phase II TITAN trial with caplacizumab. Journal of thrombosis and haemostasis [Internet]. 2015; 13:[234-5 pp.]. Available from: http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/786/CN-01131786/frame.html .	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
2.	Heeke AL, Kessler CM, Broome C. Relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center experience. Blood. 2016;128(22).	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
3.	Holz JB. The TITAN trial - Assessing the efficacy and safety of an anti-von Willebrand factor Nanobody in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion and Apheresis Science. 2012;46(3):343-6.	A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
4.	Peyvandi F, Breems DA, Knoebl P, De Man C, Wu KL, Lyssens C, et al. First results of the Phase II TITAN trial: Anti-von Willebrand factor nanobody as adjunctive treatment for patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9(SUPPL. 2):720-1.	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
5.	Peyvandi F, DUBY C. Caplacizumab, anti-VWF nanobody potentially changing the treatment paradigm in thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of the titan trial. Blood.	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein

	2014;124(21).	Volltext verfügbar
6.	Peyvandi F, Scully M, Knobl P, Kremer Hovinga JA, Wu H, Cataland S, et al. Additional data from the titan trial with the anti-VWF nanobody caplacizumab in the treatment of acquired TTP. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;13(SUPPL. 2):85-6.	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
7.	Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knobl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Impact of caplacizumab treatment on mortality and major thromboembolic events in acquired TTP: Phase II titan study results. <i>Haematologica</i> . 2016;101(Supplement 1):144.	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
8.	Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Hamostaseologie</i> . 2018;38(Supplement 1):A23-A4.	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
9.	Scully M, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura-results of the phase 3 hercules study. <i>British Journal of Haematology</i> . 2018;181(Supplement 1):18.	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar
10.	Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knobl P, Kremer Hovinga JA, et al. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 hercules study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 2017;130(Supplement 1).	A6 – Poster- bzw. Konferenzvortrag bzw. kein Volltext verfügbar

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

entfällt

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

entfällt

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche in den vier Datenbanken für klinische Studien brachte insgesamt 20 Treffer. Nach Entfernung der Duplikate verblieben 6 Studien. Die beiden Studien TITAN (3 Treffer) und HERCULES (4 Treffer) wurden in die Bewertung aufgenommen. Die folgenden 4 Studien wurden ausgeschlossen:

Nr.	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	<p>Ablynx NV. Follow-up Study for Patients Who Completed Study ALX0681-C301 (NCT02878603) (Post-HERCULES) clinicaltrials.gov,2016 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878603.</p> <p>= Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES) (EUCTR2016-001503-23)</p> <p>(4 Treffer)</p>	<p>A5 – Niedrigere Evidenzstufe als RCT TITAN und HERCULES (Ein-Arm-Studie/Post-Hercules-Langzeit)</p> <p>A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten</p>
2.	<p>Ablynx NV. Comparative Study of ALX-0081 Versus GPIIb/IIIa Inhibitor in High Risk Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Patients (NCT01020383) clinicaltrials.gov,2009 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020383.</p> <p>= A phase II randomized, open label clinical trial in high risk percutaneous coronary intervention (PCI) patients receiving standard antithrombotic treatment plus either ALX-0081 or GPIIb/IIIa inhibitor (ReoPro®) over a period of 24 hours</p>	<p>A2 – Andere Indikation</p>

	(EUCTR2009-012206-39-BE) (5 Treffer)	
3.	Ablynx NV. Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab (NCT02189733) clinicaltrials.gov ,2014 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733 . = A Phase I, Single Center, Open-Label, Randomized, Single Dose Cross-Over Study in Healthy Male Subjects to Investigate the Bioequivalence and Tolerability of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab (EUCTR2014-001294-13) (2 Treffer)	A2 – Andere Indikation A5 – Niedrigere Evidenzstufe als RCT TITAN und HERCULES (Phase I-Studie)
4.	Ablynx NV. Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects (NCT03172208) clinicaltrials.gov ,2017 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208 . (2 Treffer)	A5 – Niedrigere Evidenzstufe als RCT TITAN und HERCULES (Phase I-Studie)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

entfällt

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

entfällt

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <TITAN>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel der Studie war es, die Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen zu messen, definiert durch das Erreichen der Thrombozytenzahl (Blutplättchen). Die Normalisierung wurde als eine Thrombozytenzahl definiert, die 150.000 pro Kubikmillimeter oder höher betrug, und die Bestätigung bestand aus einer wiederholten Messung der Thrombozytenzahl nach 48 Stunden, die 150.000 pro Kubikmillimeter oder mehr betrug, und einem Lactatdehydrogenasespiegel, der nicht mehr als das Doppelte der Obergrenze des normalen Bereichs erreicht.</p> <p>Sekundäre Ziele (einschließlich längerfristiger Krankheitsfolgen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Anzahl der auf die Therapie ansprechenden Patienten • Reduzierung der mit dem Plasmaaustausch (PA) verbundenen Verfahren • Verringerung der Zeit bis zur Auflösung oder Verbesserung der typischen Symptome thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (TTP), einschließlich Blutmarker • Reduktion der Anzahl von Exazerbationen (definiert als rezidivierende Thrombozytopenie, die eine erneute Initiierung der täglichen PA-Behandlung nach ≥ 1 Tag, aber ≤ 30 Tage nach der letzten täglichen PA erfordert) und Rückfälle (definiert als de-Novo-Ereignis der TTP) später als 30 Tage nach der letzten täglichen PA) • Verbesserung des kognitiven Niveaus in der stationären post-akut Phase • Verbesserung der klinischen Symptome

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und der Organfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Mortalität innerhalb der PA-Behandlungsdauer und innerhalb der anschließenden medikamentösen Behandlungsphase • Reduktion von begleitenden behandlungsbedingten Komplikationen • Bewertung der Sicherheit und Immunogenität der adjunktiven Behandlung mit Caplacizumab <p>Bestimmung der pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Eigenschaften von Caplacizumab bei Probanden mit erworbener TTP</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Multizentrische, multinationale, einzelverblindete, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab verabreicht als Zusatzbehandlung bei Patienten mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Dies war ein Phase-II-multizentrische, einfach-blinde, parallel kontrollierte, randomisierte und placebo-kontrollierte Studie.</p> <p>Nach Bestätigung der Berechtigung zur Teilnahme an der Studie, wurden Erwachsene Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Geplant: 110 erwachsene Probanden; Randomisiert: 75 erwachsene Probanden (36 zu Caplacizumab und 39 zu Placebo).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 26. April 2010 wurde 12-mal geändert. Eine Zusammenfassung von wesentlichen Änderungen sind unten angegeben. Das Protokoll und die Änderungen als detaillierte Historie der Änderungen finden Sie im Anhang.</p> <p>Nach der Genehmigung und Implementierung von Protokoll Version 11.0 wurde die Studie für Jugendliche (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) in bestimmten Zentren geöffnet, um die Anforderungen der EMA Regulierung zur Durchführung von Kinderstudien (EU PIP EMEA-001157-PIP01-11) zu erfüllen.</p> <p>Ab Protokoll Version 12.0, konnte die erste PA, entweder der allererste PA für die aktuelle Episode von erworbener TTP</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Randomisierung vor der Initiation von PA) sein oder die zweite PA-Sitzung (Randomisierung nach eines einzelnen PAs). Protokoll Version 3.0 vom 01-Okt-2010 wurde erstellt, um u.a. (siehe 6b) 2 Ausschlusskriterien (bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Hilfsstoffe des Prüfpräparats und schwere Leberfunktionsstörung), hinzuzufügen. In der Beschreibung der teilnehmenden Studienzentren wurde der Nahe Osten hinzugefügt. Die Verwendung eines elektronischen Tagebuchs wurde durch ein Krankenblatt und / oder Tagebuch ersetzt. Zusätzliche Zeitpunkte für die Wiederherstellung dieser Dokumente wurden hinzugefügt. Insgesamt wurden 7 Probanden unter Protokoll Version 3.0 randomisiert.</p> <p>Protokoll-Version 5.0 vom 05-Apr-2011 wurde erstellt, um die Beschreibung der Patientenpopulation zu ändern (von "Patienten mit einer klinischen Diagnose von TTP, die PA erforderlich machen" in "Symptomatische Patienten mit akuten Episoden von erworbenen TTP, die Behandlung mit PA benötigen"); Eine bessere Beschreibung der Interpretation von "klinisch relevanten Blutungen" (d.h. "mittelschwere bis schwere [einschließlich lebensbedrohliche] Blutungen, die dringende medizinische und/oder chirurgische Eingriffe erfordern") wurde hinzugefügt und im Falle einer Blutung wurden die neuen klinisch relevanten Maßnahmen formuliert. Der Abschnitt über das Ausscheiden von Versuchspersonen aus der Studie wurde angepasst (Schwangerschaft als Grund für das Ausscheiden eingefügt. Insgesamt wurden 8 Probanden unter Protokoll Version 5.0 randomisiert.</p> <p>Protokoll Version 8.0 vom 21. Oktober 2011 wurde erstellt, um ein Ausschlusskriteriums hinzuzufügen das schwere chronische Nierenfunktionsstörung ausschließt; um das Dosierungsschema zu ändern (Dosissteigerung basierend auf lokalen RICO-Messungen sind nicht mehr enthalten) und um lokale RICO-Messungen aus dem Zeitplan der Bewertungen zu löschen. Die Möglichkeit des PA-Ausschleichens (welches, obwohl es nicht empfohlen wird, auch nicht ausgeschlossen ist, führt zu einer Neudefinition unterschiedlicher Zeit-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Intervalle während der Behandlungsphase [relativ zum Ende der täglichen PA statt Krankenhausentlassung]). Insgesamt wurden 27 Probanden unter Protokoll Version 8.0 randomisiert.</p> <p>Protokoll Version 10.0 vom 25-Sep-2012 wurde erstellt, um Klarstellungen des Zeitrahmens für die Bewertungen im Hinblick auf ein mögliches Ausschleichen von PA (dies wird nicht gemäß diesem Protokoll empfohlen, aber es ist erlaubt, wenn es vom Prüfarzt als notwendig erachtet wird), was dazu führt, dass die Studienmedikationsgabe nicht mehr mit der 30 Tage post PA-Periode für die ausgeschlichenen Probanden, übereinstimmt. Der vWF-Multimere Test wird nicht mehr durchgeführt. Insgesamt wurden 5 Probanden unter Protokoll Version 10.0 randomisiert.</p> <p>Protokoll Version 11.0 vom 25. September 2012 spiegelt die Änderungen in Protokoll Version 10.0 wieder beinhaltet zusätzlich die Öffnung der Studie für Jugendliche (12 bis <18 Jahre), im Einklang mit der Verpflichtung und Zusagen, die in der EMA-Entscheidung P/0060/2012 in Bezug auf PIP EMEA-001157-PIP01-11 dargelegt sind. Version 11.0 wurde nur in jenen Zentren eingeführt, in denen sowohl die Ethikkommission (EC) als auch das unabhängige Reviewkomitee (IRB) und der Prüfarzt zustimmten Jugendliche aufzunehmen. Insgesamt wurden 7 Probanden unter Protokoll Version 11.0 randomisiert. Protokoll Version 10 und 11 waren gleichzeitig aktiv.</p> <p>Protokoll Version 12.0 vom 24.06.2013 wurde als globale Anpassung zur Ergänzung des Protokolls mit Empfehlungen der US FDA, während eines klinischen Typ C Beratungstermins (07-Mai-2013) erstellt und ersetzt Version 10.0. Bis Protokoll Version 11.0 sollte Caplacizumab vor der ersten PA Behandlung verabreicht werden. Die FDA empfahl jedoch, das Protokoll zu überarbeiten, um den Einschluss von Probanden zu ermöglichen, die eine vorherige PA (innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens) erhalten hatten. Die FDA wies darauf hin, dass die Intention-to-treat Population für die primäre Analyse alle randomisierten Probanden beinhalten sollte und nicht nur alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisierten Probanden umfassen die mindestens eine Dosis Studienmedikaments erhalten haben, wie ursprünglich geplant. In Übereinstimmung mit ICH Topic E9, wies die FDA auch drauf hin, dass ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 verwendet werden sollte, um die Hypothese der Studie zu bewerten (d.h. ein einseitiges Niveau von 0,025), statt des geplanten einseitigen Niveaus von 0,05. Insgesamt wurden 7 Probanden unter Protokoll Version 12.0 randomisiert. Protokoll Version 12 und 13 waren gleichzeitige Versionen.</p> <p>Die Studie wurde aufgrund der niedrigen Rekrutierungsrate vorzeitig abgebrochen, nachdem das letzte randomisierte Individuum den 1-monatigen Nachfolgebesuch erreichte. Für alle Probanden, die den 12-monatigen Nachfolgebesuch nicht abgeschlossen hatten, wurde ein außerplanmäßiger Besuch durchgeführt, wenn der Proband vor Abschluss der Studie keinen geplanten Besuch hatte.</p>
4	Probanden / Patienten	Die Hauptstudienpopulation waren symptomatische Erwachsene mit akuten Episoden von erworbener TTP, die eine Behandlung mit PA erfordern. Darüber hinaus war die Studie offen für die Rekrutierung jugendlicher Probanden. Es wurden jedoch keine jugendlichen Probanden rekrutiert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Einschlusskriterien waren,</p> <p>KProbanden 18 Jahre oder älter (Erwachsene) oder im Alter von 12 bis <18 Jahren (Jugendliche),</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Probanden, die bereit sind, eine akzeptable Verhütungsmethode zu akzeptieren. 2. Probanden mit einer klinischen Diagnose von TTP. 3. Probanden, die PA benötigen (eine einzige PA-Sitzung vor der Randomisierung in die Studie war zugelassen). 4. Probanden, die für die Nachverfolgung zugänglich sind. 5. Die Probanden können eine Einverständniserklärung und Zustimmung (falls zutreffend, für Jugendliche) unterzeichnen und datieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Ausschlusskriterien waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Probanden mit einer Thrombozytenzahl \geq 100.000 / μL. 2. Probanden mit einer schweren akuten Sepsisinfection 3. Probanden mit klinischem Nachweis einer enterischen Infektion mit Escherichia coli 0157 oder verwandten Organismen. 4. Probanden mit Anti-Phospholipid-Syndrom. 5. Probanden mit der Diagnose der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). 6. Probandinnen, die schwanger waren oder stillen. 7. Probanden mit hämatopoetischen Stammzellen oder Knochenmarkstransplantation assoziierter thrombotischer Mikroangiopathie. 8. Probanden mit bekannter angeborener TTP. 9. Probanden mit aktiver Blutung oder hohem Blutungsrisiko. 10. Probanden mit unkontrollierter arterieller Hypertonie. 11. Probanden, mit bekannter chronischer Krankheit die mit Antikoagulantien behandelt werden, die nicht sicher gestoppt werden können, einschließlich aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> • Vitamin K-Antagonisten • Heparin oder niedermolekulares Heparin (LMWH) • Nicht-Acetylsalicylsäure nicht-steroidale entzündungshemmende Moleküle. 12. Probanden mit einem anderen schweren oder lebensbedrohlichen klinischen Zustand (als TTP), welcher die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen würde. 13. Probanden mit Malignomen, die zu einer Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten führen. 14. Probanden mit bekannter oder vermuteter Knochenmarkkarzinose. 15. Proband, der die Anforderungen und Verfahren des Studienprotokolls nicht erfüllen konnte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. Proband mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Hilfsstoffe der Studienmedikation.</p> <p>17. Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung, entsprechend der Toxizitätsklasse 3, definiert gemäß der Skala der allgemeinen Terminologie Kriterien für unerwünschte Ereignisse (CTCAE). Für die wesentlichen Leberparameter ist dies wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin >3 x obere Normgrenze (ULN) (erforderlich, um isolierten Anstieg zu unterscheiden bei indirektem Bilirubin aufgrund von Hämolyse war dies kein Ausschlussparameter, sondern krankheitsbedingt) • Alanin-Transaminase (ALT) / Aspartat-Transaminase (AST) >5 x ULN • Alkalische Phosphatase (ALP) > 5 x ULN • Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) > 5 x ULN. <p>18. Probanden mit schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung, definiert durch die glomeruläre Filtrationsrate <30 ml / min.</p> <p>Zu beachten ist, dass die Verwendung eines anderen Prüfpräparats oder -geräts innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening nicht erlaubt war. Teilnahme an nicht-interventionellen / Beobachtungsstudien und Registern während der Studienzeit war erlaubt. Die Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie war nicht erlaubt bis zum Ende des Follow-up-Zeitraums oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienbehandlung im Falle eines frühzeitigen Ausscheidens des Probanden aus der Studie. Probanden, die bereits an der aktuellen Studie (TITAN / ALX-0681-2.1 / 10) teilnahmen und entweder die Studie per Protokoll abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten, durften nicht wiederaufgenommen werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Koordinierender Hauptprüfer war Dr. Flora. Peyvandi, Haemophilia & Thrombose Zentrum, IRCCS Maggiore Hospital Foundation, Universität von Mailand, Italien.</p> <p>32 aktive Zentren (von 56 zugelassenen Standorten) in 11 Ländern: Australien (1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Standort), Österreich (1 Standort), Belgien (4 Standorte), Frankreich (1 Standort), Deutschland (5 Standorte), Israel (2 Standorte), Italien (4 Standorte), Spanien (3 Standorte), Schweiz (2 Standorte), Vereinigtes Königreich (Großbritannien; 1 Standort) und die Vereinigten Staaten von Amerika (USA; 8 Standorte).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Caplacizumab oder Placebo wurden auf täglicher Basis zusätzlich zur Standardbehandlung mit PA, während der PA-Periode und für einen anschließenden 30 Tage Zeitraum verabreicht. Die Probanden erhielten einen i.v. Bolus von 10 mg Caplacizumab oder Placebo über eine Push-Injektion innerhalb von 6 Stunden bis 15 Minuten vor der Einleitung der ersten PA, gefolgt von einer subkutanen Verabreichung von 10mg Caplacizumab innerhalb von 30 Minuten nach Ende des PA-Verfahrens am ersten Tag der Studie. Ab Protokoll Version 12.0, konnte die erste PA unter Studie, entweder der allererste PA für die aktuelle aTTP Episode (Randomisierung vor der Initiation von PA) sein oder die zweite PA-Sitzung (Randomisierung nach einer einzelnen PA-Vorbehandlungs).</p> <p>Anschließend, folgten täglich subkutane Verabreichungen von Caplacizumab oder Placebo innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende des PA-Verfahrens für die Dauer der PA-Behandlungen (einschließlich ausschleichen und PA die auf Grund von Exazerbationen durchgeführt wurden) gefolgt von einmal täglichen Verabreichungen für 30 Tage nach dem letzten PA. Die tägliche Gesamtdosis des Studienmedikaments war 10 mg, wenn es in Verbindung mit der PA verabreicht wurde und ebenfalls 10 mg, wenn es in der Zeit nach der letzten PA verabreicht wurde.</p> <p>Wenn 2 PA-Sitzungen pro Tag angesetzt waren, wurde das Studienmedikament innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende des jeweiligen PA-Verfahrens verabreicht, was zu einer täglichen Dosis von 20 mg führte. Wenn weniger als tägliche PA geplant wurde (d. h. während eines sich ausschleichenden Regimes), wurde das Studienmedikament täglich verabreicht. Die Verabreichung der Studienmedikamente wurde im Falle einer erneuten Initiierung von PA wegen einer Exazerbation der TTP mit einer maximalen Gesamtbehandlungsdauer begrenzt auf 90</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tage nach der ersten Verabreichung von Caplacizumab fortgesetzt.</p> <p>Um die Anforderungen des PIP (pädiatrischer Investigationsplan) der EU zu erfüllen, wurde in Zentren, in denen die IEC/IRB und die Prüferärzte zustimmten, die Studie für die Rekrutierung jugendlicher Probanden (12 bis <18 Jahre) geöffnet, welche die Zulassungskriterien erfüllten. Die Rekrutierung von jugendlichen Probanden sollte dann gestoppt werden, sobald die angestrebte Anzahl von erwachsenen Probanden (110) eingeschlossen war. Es wurde angenommen, dass aufgrund der sehr geringen Prävalenz in der pädiatrischen Bevölkerung insgesamt nicht mehr als 5 jugendliche Probanden rekrutiert werden würden. Jugendliche Probanden sollten nicht randomisiert werden und sollten Caplacizumab nur in einer gewichtsbasierten Dosierung aber nach demselben Zeitplan wie Erwachsene verabreicht bekommen.</p> <p>Bis zu 30 Tage nach dem letzten Tag der Verabreichung der Studienmedikation, wurden für die Probanden die primären und sekundären Endpunkte der Studie bewertet und sollten für maximal 1 Jahr für Rückfälle und andere tertiäre (längerfristige) Endpunkte nachverfolgt werden.</p> <p>Laborparameter für die Aufnahme, Studiendurchführung, Sicherheitsbewertungen und Bewertungen von Ansprechen / Rezidiv, erneute Behandlung und Studienmedikationsdosierung wurden durch die lokalen Labore der Studienzentren bewertet.</p> <p>Die Probanden wurden während dieser Studie in 3 verschiedenen Phasen beobachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (\leq 12 Stunden vor der ersten PA auf Studien- und Studienmedikation) und Baseline (6 Stunden bis 15 Minuten vor dem ersten PA bei Studien- und Studienmedikation). • Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tägliche PA s.c. Behandlungsphase ○ Tag 1 nach der letzten täglichen PA ○ Posttägliche PA s.c. Behandlungsphase (dies kann PE-Verjüngung einschließen). • Nachfolgephase (nach Abschluss der medikamentösen Behandlung):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Tag 3 (± 1 Tag) ○ Tag 7 (± 1 Tag) ○ Monat 1 (± 3 Tage) ○ Monat 2 (± 7 Tage) ○ Monat 3 (± 15 Tage) ○ Monat 6 (± 15 Tage) ○ Monat 12 (± 15 Tage). <p>Personen, die nach früheren Versionen des Protokolls in die Studie aufgenommen wurden, sind ebenfalls an den Tagen 1, 2, 4, 5 und 6 der Nachfolgephase weiterverfolgt worden. Verfügbare Daten für diese Zeitpunkte waren in Übersichtstabellen und Listen enthalten. Aufgrund des fehlenden Bezugs zur Anzahl der Personen in der Bevölkerung für eine sinnvolle Interpretation von Prozentsätzen, sind diese Prozentsätze für diese Zeitpunkte nicht berechnet.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Ziel der Studie war es, die Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen zu messen, definiert durch das Erreichen der Thrombozytenzahl (Blutplättchen). Die Normalisierung wurde als eine Thrombozytenzahl definiert, die 150.000 pro Kubikmillimeter oder höher betrug, und die Bestätigung bestand aus einer wiederholten Messung der Thrombozytenzahl nach 48 Stunden, die 150.000 pro Kubikmillimeter oder mehr betrug, und einem Lactatdehydrogenasespiegel, der nicht mehr als das Doppelte der Obergrenze des normalen Bereichs erreicht.</p> <p>Sekundäre Ziele (einschließlich längerfristiger Krankheitsfolgen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Anzahl der auf die Therapie ansprechenden Patienten • Reduzierung der mit dem Plasmaaustausch (PA) verbundenen Verfahren • Verringerung der Zeit bis zur Auflösung oder Verbesserung der typischen Symptome thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (TTP), einschließlich Blutmarker • Reduktion der Anzahl von Exazerbationen (definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach einer Reaktion und die eine erneute Initiierung der täglichen PE-Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach ≥ 1 Tag, aber ≤ 30 Tage nach der letzten täglichen PA erfordert) und Rückfälle (definiert als De-Novo-Ereignis der TTP) später als 30 Tage nach der letzten täglichen PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des kognitiven Niveaus in der stationären post-akut Phase (nur Erwachsene) • Verbesserung der klinischen Symptome und Organfunktion • Reduktion der Mortalität innerhalb der PA-Behandlungsdauer und innerhalb der anschließenden medikamentösen Behandlungsphase (einschließlich Tapering) • Reduktion von begleitenden behandlungsbedingten Komplikationen • Bewertung der Sicherheit und Immunogenität • Bestimmung der pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Eigenschaften von Caplacizumab bei Probanden mit erworbener TTP <p>Ein unabhängiges Daten Sicherheit Monitoring Board (DSMB) überwachte die anfallenden Sicherheitsdaten während der Studie (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]) wurden laufend überwacht und eine frühe Sicherheitsbewertung wurde durchgeführt, als 16 erwachsene Probanden, 8 mit Cablacizumab-behandelte und 8 Placebo-behandelte, die Behandlung mit Studienmedikament abgeschlossen hatten) und machte Empfehlungen zu Fortsetzung der Studie, soweit angemessen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Protokoll Version 3.0 vom 01-Okt-2010 wurde erstellt, um die Aktualisierung des primären Endpunkts ("Verringerung der Zeit bis zur Wiederherstellung, definiert durch das Erreichen einer laboratorischen Blutmarkerantwort, bestätigt 48 Stunden nach der ersten Meldung des Erreichens" bis zur "Zeit bis zum Ansprechen, basierend auf der Erholung von Thrombozyten $\geq 150.000 / \mu\text{L}$, welche 48 Stunden nach der ersten Meldung der Thrombozyten-Erholung $\geq 150.000 / \mu\text{L}$ bestätigt werden muss durch eine de Novo-Messung von Thrombozyten $\geq 150.000 / \mu\text{l}$ und LDH $\leq 2 \times \text{ULN}$"); Hinzufügen von Klarstellungen / Spezifikationen in mehreren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschnitten (z. B. DSMB, Studienmedikamentenverabreichung und Vorbereitung, Verwendung von Vor - / Begleitmedikation, Chemischen Analysen, Berichterstattung von AEs). Ein volles Plasma Konzentrations-Zeit-Profil wurde für 15 Patienten an einem Tag der Wahl anstatt am Tag 8 während der Post Phase im Krankenhaus analysiert. Insgesamt wurden 7 Probanden unter Protokoll Version 3.0 randomisiert.</p> <p>Protokoll Version 8.0 vom 21. Oktober 2011 wurde erstellt, um den Wortlaut der Endpunkte (d.h. Hinzufügen der Wörter zur primären Endpunktbeschreibung "bestätigte Thrombozytenreaktion" und Umformulierung von sekundären/tertiären Endpunkten) zu verändern. Insgesamt wurden 27 Probanden unter Protokoll Version 8.0 randomisiert.</p> <p>Protokoll Version 10.0 vom 25-Sep-2012 wurde erstellt, um Klarstellungen hinzuzufügen für den Fall von TTP-Exazerbation und TTP-Rückfällen (die Definition von Exazerbationen und Rückfällen bei den Endpunkten und Zielen bezogen auf tägliche PA wurde verifiziert, statt "keine PA-Behandlung", als "rezidivierende Thrombozytopenie nach Ansprechen und erfordern jeweils eine Wiederaufnahme der täglichen PA-Behandlung nach ≥ 1 Tag, aber ≤ 30 Tagen nach der letzten täglichen PA' (=Exazerbation) und einem 'de novo - Ereignis von TTP, das später als 30 Tage nach der letzten täglichen PA" (= Rückfall) stattfindet. Insgesamt wurden 5 Probanden unter Protokoll Version 10.0 randomisiert.</p> <p>Abschnitt 4.1.2 des Statistischen Analyseplans beschreibt den folgenden sekundären Endpunkt: Auflösung oder Verbesserung (Verbesserung von ≥ 1 Grad in der CTCAE v4.0 Skala) von TTP-bezogenen Anzeichen und Symptomen wie bei der körperlichen Untersuchung und als UE erfasst. Für den UE-Teil dieses Endpunktes konnten nur die Auflösung von Ereignissen (definiert als ein Stoppdatum und ein Ergebnis von entweder 'gelöst' oder 'mit Folgeerscheinungen gelöst' berücksichtigt werden, da die CTCAE-Grad nur einmal pro Ereignis erfasst werden und es so nicht möglich ist ob oder wann der CTCAE-Grad</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eines bestimmten Ereignisses um ≥ 1 Grad verbessert wurde.</p> <p>Im selben Abschnitt wird der sekundäre Endpunkt: Auflösung von nicht-fokalen neurologischen Symptomen, definiert durch die neurokognitive Funktion bei kompletter Remission, gemessen mit einer neurokognitiven Testbatterie. Die Zeit von der ersten Behandlung bis zur ersten CNTB-Beurteilung war nicht konsistent über Probanden hinweg, so dass ein homogener Ausgangswert-Zeitpunkt nicht definiert werden kann. Daher war es ungeeignet diesen Endpunkt basierend auf einer Änderung vom Ausgangswert abzuleiten, weil die resultierenden Daten keine sinnvolle Interpretation ergeben würden.</p> <p>Abschnitt 4.1.3 des Statistischen Analyseplans beschreibt den folgenden sekundären Endpunkt: Auflösung von nicht-fokalen neurologischen Symptomen definiert durch die neurokognitive Funktion, gemessen mit einer neurokognitiven Testbatterie nach 1 Jahr Follow-up Zeit. Auch konnte ein homogener Ausgangswert-Zeitpunkt nicht definiert werden. Daher war es ungeeignet diesen Endpunkt basierend auf einer Änderung vom Ausgangswert abzuleiten, weil auch diese resultierenden Daten keine sinnvolle Interpretation ergeben würden.</p>
7	Fallzahl	Eine Stichprobengröße von 110 erwachsenen Probanden wurde als benötigt berechnet. Da ein Studienausschluss durch den Patienten selbst möglich war, wurde angenommen, dass die ITT-Population größer als 110 Personen sein könnte.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt der Zeit bis zum Ansprechen von Blutmarkern (definiert als Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)) wurde in einer Überlebens-Analyse überwacht. Die Zeit bis zum Ansprechen von Blutmarkern umfasste die Wiederherstellung der Thrombozyten $\geq 150.000 / \mu\text{l}$. Die Studiendauer wurde mit 1,5 Jahren angesetzt. Die tatsächliche Studiendauer war $> 1,5$ Jahre; es gab jedoch keine Auswirkungen auf die Stichprobengröße. Der Zeitraum 'Null bis Zeit zum Ereignis' wurde auf 30 Tage festgelegt. (Für die Zwecke der Analyse ist der Zeitpunkt Null als die Zeit der ersten Verabreichung der Studienmedikation definiert). Als mediane Zeit bis zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechen für die Kontrollgruppe wurden 6 Tage bestimmt (diese Information wurde basierend auf Bandarenko et al. berechnet). Für die mit Caplacizumab behandelte Gruppe wurde eine Risikoverminderung von 44% angenommen, was einer Reduzierung der medianen Zeit bis zum Ereignis von 2,64 Tagen und einer Zeit bis zum Ansprechen von 3,36 Tagen entspricht. Das Hazard Ratio (HR) wurde im SAS-Code als das Verhältnis von Kontrollbehandlung versus Caplacizumab definiert (entsprechend: 6 Tage / 3.36 Tage) = 1.78). Die Berechnungen der Stichprobengröße wurden basierend auf einem Log-Rank-Test durchgeführt, der auf eine Power von 80% abzielte, 1-seitig getestet bei 2,5% Signifikanzniveau bei einer 1:1 Randomisierung. Es wurde davon ausgegangen, dass 15% der Probanden nicht weiterverfolgt werden könnten. Letzteres war vertretbar, da die aktive Nachbeobachtungszeit (Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum ersten Ereignis) nur 30 Tage betrug. Basierend auf den zuvor beschriebenen Annahmen wurde berechnet das eine Stichprobengröße von 110 erwachsenen Probanden benötigt würde. Da ein Studienausschluss durch den Patienten selbst möglich war, wurde angenommen, dass die ITT-Population größer als 110 Personen sein könnte.</p> <p>Letztlich randomisiert eingeschlossen wurden 75 erwachsene Probanden (36 zu Caplacizumab und 39 zu Placebo).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Am 13. Januar 2014 wurde die Entscheidung getroffen und den Studienzentren mitgeteilt, die Rekrutierung von Probanden aufgrund der niedrigen Rekrutierungsrate einzustellen. Es wurde beschlossen, dass die Studie dann beendet wird, wenn der letzte behandelte Proband den 1-monatigen Nachverfolgungs-Besuch erreichte. Die Entscheidung wurde aus keinem Sicherheitsgrund getroffen; Es basierte auch nicht auf einer Analyse von Daten, weder formal noch informell, sondern wurde auf Basis von strategischen Überlegungen hinsichtlich weiterer Investitionen, welche die Studiendaten vollständig und formal analysiert benötigen, getroffen. Die strategische Entscheidung, den Einschluss weiter Teilnehmer einzustellen, ermöglichte eine zeitnähere Analyse der Daten zur weiteren Entwicklung von Caplacizumab, nachdem die Datenbank für weitere Datenaufnahme gesperrt war. Der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beschluss folgte den Protokolländerungen am 24. Juni 2013 (Abschlussprotokoll Versionen 12.0 und 13.0 – siehe CSR), welche eine der Randomisierung vorausgehende PA erlaubten, um die Rekrutierung zu erleichtern. Trotz dessen das Verbesserungen bei der Rekrutierung erreicht wurden, waren diese niedriger als erwartet.</p> <p>Am 31.01.2014 erfolgte die Empfehlung des Data Safety Monitoring Board (DSMB) an den Sponsor, basierend auf den Zwischenanalyseergebnissen die Studie ohne Änderungen fortzusetzen. Der Sponsor versicherte sich erneut, dass die Rekrutierung für die Studie in Übereinstimmung mit der vorhergehenden Kommunikation eingestellt wurde und dass die Probanden, welche dazumal in der Studie aktiv waren, gemäß dem Protokoll, bis zum 1-Monats-Nachfolgebesuch für alle Probanden durchgeführt worden war. In allen Fällen wurden alle erforderlichen Maßnahmen ergriffen, um eine angemessene Sicherheitsüberwachung aller Probanden die bereits in der Studie eingeschlossen waren zu gewährleisten.</p> <p>Der Sponsor hatte in Absprache mit dem DSMB und der zusammenarbeitenden Auftragsforschungsorganisation (CRO) das Recht, die Studie aus Safetygründen vorzeitig abbrechen. Darüber hinaus konnte der Sponsor die Studie jederzeit aus administrativen Gründen vorzeitig beenden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives Web-basiertes System randomisiert nach einem computergenerierten Randomisierungsplan.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifiziert wurde für eine durchgeführte / nicht durchgeführte PA vor Randomisierung für die ITT- und PP-Populationen. Ein Erhebungsergebnis blieb unberücksichtigt (censored), wenn das definierte Zeitintervall von 30 Tagen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation wegen irgendeiner Ursache des Verlusts der Nachverfolgung (einschließlich Tod) nicht eingehalten wurde oder wenn ein Endpunkt nicht erreicht werden konnte.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Dies war ein Phase-II-multizentrische, einfach-blinde, parallel kontrollierte,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>randomisierte und placebo-kontrollierte Studie. Nach Bestätigung der Berechtigung zur Teilnahme an der Studie, wurden Erwachsene Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Die erwachsenen Probanden wurden einer der beiden Behandlungen über ein interaktives Internet-basiertes System nach einem computerisierten Randomisierungsplan zugewiesen. In dem Moment als die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuordnung zugeteilt war, wurde diese Nummer auf dem Fallberichtsformular (CRF) aufgezeichnet. Da dies eine einzel-verblindete Studie war, wurde der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert. Jugendliche Probanden wurden nicht randomisiert und erhielten nur Caplacizumab. Während der Studie wurden jedoch keine Jugendlichen behandelt.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Zuteilung erfolgte über ein interaktives Internet-basiertes System nach einem computerisierten Randomisierungsplan. In dem Moment als die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuordnung zugeteilt war, wurde diese Nummer auf dem Fallberichtsformular (CRF) aufgezeichnet.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Einzel-verblindete Studie bei der, der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde.</p>
11b	<p>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</p>	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	<p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p>	<p>Die statistische Analyse erfolgte als Intent-to-Treat (ITT) –Analyse und umfasste alle randomisierten Probanden, anhand Ihrer Zuteilung zur jeweiligen Studienmedikation. Die ITT Population war die primär relevante Population die für Wirksamkeitsanalysen. Eine Unterscheidung bei der statistischen Analyse wurde noch hinsichtlich der per Protokoll Population gemacht, eine Subgruppe der ITT-Population, bei welcher es zu keinen wesentlichen Protokollabweichungen kam. Eine weitere Differenzierung in der Auswertung erfolgte hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte.</p>

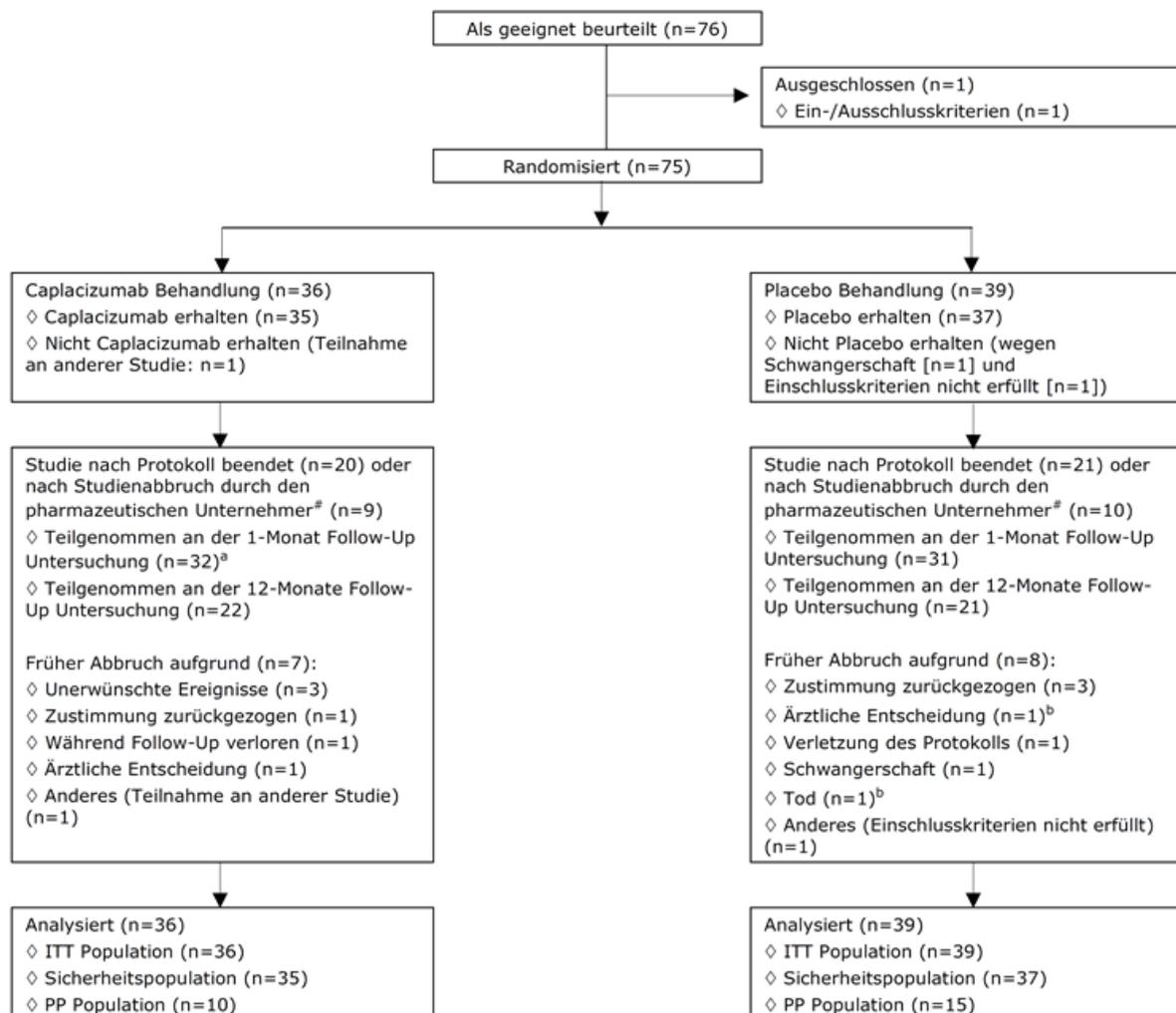
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Daten wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Gegebenenfalls zusätzlich, wurde eine Gesamtspalte eingefügt, um alle Probanden zusammenzufassen. Alle Hypothesentests waren, sofern nicht anders angegeben, zweiseitig und wurden mit dem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.</p> <p>Die primären, sekundären und längerfristigen Endpunktanalysen basierten auf verfügbaren Daten. Sofern nicht anders angegeben, wurden keine Imputationen für fehlende Daten vorgenommen.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, Zeit bis zum Ansprechen, wurde in Tagen, Stunden und Minuten vom Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation an, gemessen. Eine Kaplan-Meier (KM) -Analyse mit Zeit bis zum Ansprechen als Endpunkt und der Behandlungsgruppe als unabhängige Variable, welche stratifiziert wurde für eine durchgeführte / nicht durchgeführte PA vor Randomisierung für die ITT- und PP-Populationen. Ein Erhebungsergebnis blieb unberücksichtigt (censored), wenn das definierte Zeitintervall von 30 Tagen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation wegen irgendeiner Ursache des Verlusts der Nachverfolgung (einschließlich Tod) nicht eingehalten wurde oder wenn ein Endpunkt nicht erreicht werden konnte. Caplacizumab wurde mit einem Placebo mit einem einseitigen Log-Rank-Test verglichen, um die Überlegenheit bei 2,5% Signifikanzniveau zu bewerten. Der Log-Rank-Test war einseitig, da eine Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen von Caplacizumab im Vergleich zu Placebo aufgrund einer Hemmung des von Willebrand-Faktors (vWF) erwartet wurde (basierend auf präklinischen Daten).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalysen umfassten die folgenden Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Wirksamkeitsendpunkte (primär und sekundär) wurden Analysen auch an der PP Population durchgeführt. • Zusätzlich zu den KM-Analysen wurde das entsprechende Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell mit Baseline-Krankheitsmerkmalen für definierte Kovariate durchgeführt. Das Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde dazu an die Daten und zusätzlich an die Behandlung angepasst, signifikante (5% Signifikanzniveau) Kovariate wurden beibehalten. Diese wurden durch Mittelwerte von Forestplots für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kovariate dargestellt, die sich als signifikant erwiesen haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der nicht bestätigten und bestätigten Thrombozytenreaktion (anstelle von bestätigten Thrombozytenreaktionen) für die ITT-Population. • Bewertung der Auswirkungen (potenzielle Verzerrung) der Verwendung von Rituximab während der täglichen PA: <ul style="list-style-type: none"> ○ Log-Rank-Analyse des primären Endpunkts bei Probanden der ITT-Population, die zensuriert („censored“) wurden sobald sie mit Rituximab begannen. ○ Die Anwendung von Rituximab wird unter Verwendung der Daten der Begleitmedikation bestimmt (sowohl PA-bezogen als auch nicht PA-bezogen) mit ATC-Code "L01XC" (kodierter Begriff "RITUXIMAB"). <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Zusätzlich zu den KM-Analysen wurde das entsprechende Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell auf die entsprechenden Ausgangswerte der Krankheitscharakteristika (ADAMTS13 - Aktivität <5% versus ≥ 5%, vWF: Ag – Niveau [kontinuierlich], erste Episode vs. Rezidiv; Vorhandensein oder Fehlen einer RICO-Suppression von <20% während der gesamten Behandlungsdauer, eine PA vor der Randomisierung oder nicht) angewendet, um das Hazard Ratio (HR) und das damit verbundene 95% KI für die HR für Caplacizumab und die Placebo-Gruppe zu schätzen. Dies wurde mittels Forestplots dargestellt.</p> <p>Eine Post-hoc Subgruppenanalyse der ITT-Population wurde zum Zeitpunkt des bestätigten Ansprechens der Thrombozyten für 2 Kategorien der Ausgangswerte von ADAMTS13 Aktivitäten (<10% oder ≥ 10%) durchgeführt. Die 10% Schnittpunkte werden zunehmend als die klinisch relevanten verwendet, anstatt der im Protokoll spezifizierten Schnittpunkte von 5%. Zu diesem Zweck wurde ein Cox Proportional Hazard Regressionsmodell als Funktion der geplanten Behandlung für beide Untergruppen angepasst. Für jede Kategorie wurde das Hazard Ratio der geplanten Behandlung geschätzt und das entsprechende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		95% Konfidenzintervall bestimmt. Diese Information wurde auch grafisch mittels Forestplots dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Benötigte Stichprobengröße von 110 erwachsenen Probanden; ITT-Population größer als 110 Personen. Randomisiert eingeschlossen wurden 75 erwachsene Probanden (36 zu Caplacizumab und 39 zu Placebo). Die Sicherheitspopulation umfasste 72 randomisierte Probanden (35 in der Caplacizumab-Behandlungsgruppe und 37 in der Placebo-Behandlungsgruppe), die mindestens eine Dosis oder eine Teildosis des Studienarzneimittels erhielten, wobei die jeweilige Behandlung entsprechend durch die tatsächlich empfangene Behandlung bestimmt wird. Die PP Population umfasste die 25 randomisierten Probanden (10 Probanden in der Caplacizumab Behandlungsgruppe und 15 in der Placebobehandlungsgruppe), bei denen es keine wesentlichen Protokollabweichungen gab und die Studie vollständig abschlossen wurde.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bei der PP Population wurden zwei Probanden ausgeschlossen, die keine wesentlichen Protokollabweichungen aufwiesen, ein Proband (Proband-Nr. 806-003) der seine Zustimmung zurückzog und ein Proband (Proband-Nr. 602-005), der nicht Nachverfolgt (lost to follow-up) werden konnte. Aufgrund der geringen Anzahl von Teilnehmern, die die PP-Kriterien erfüllten werden diese Analysen als nicht ausreichend erachtet, um Schlussfolgerungen zu ziehen und sie tragen nicht zum Verständnis der Ergebnisse bei.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer (Jahre): 3 Datum des ersten Einschlusses: 07. Januar 2011 Datum des letzten Einschlusses: 14-März-2014 Dieser Bericht präsentiert die Ergebnisse der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie, die Daten bis zu einem Monat Nachverfolgung für alle Probanden umfassen, sowie die Ergebnisse zu den verfügbaren Zeitpunkten zwischen 1 Monat und 12 Monate Nachverfolgung aller Probanden, die in der Studie über den 1-Monat hinaus teilnahmen, einschließlich derer, die den 12 Monate Nachverfolgungsbesuch aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie nicht erreicht haben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde aufgrund der niedrigen Rekrutierungsrate vorzeitig abgebrochen sobald der letzte randomisierte Proband den 1-Monats-Nachverfolgungsbesuch erreichte. Für alle Probanden, die die 12-Monats-Nachverfolgungsbesuch nicht abgeschlossen hatten wurde ein ungeplanter Besuch durchgeführt, wenn der Proband vor dem Abschluss der Studie nicht einen geplanten Besuchstermin hatte.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Der Sponsor entschied, die Rekrutierung für die Studie aufgrund anhaltender Rekrutierungsherausforderungen zu beenden, wobei nur 75 Probanden der geplanten 110 Probanden randomisiert wurden. Obwohl die Rekrutierung gestoppt wurde, wurde die Studie selbst zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen, da alle randomisierten Probanden die Möglichkeit hatten, die Studienbehandlung und die 1-monatige Follow-Up-Periode nach Behandlungsbeginn abzuschließen. Die Studie selbst wurde daher abgeschlossen, als der letzte Patient, der randomisiert wurde, den 1-Monats-Follow-Up-Besuch absolvierte. Alle Probanden, die den 1-monatigen FU-Besuch noch nicht erreicht hatten, sollten bis zu diesem Zeitpunkt das Protokoll befolgen. Patienten die bereits einen 1-Monats-Follow-Up durchgeführt hatten, wurden gebeten eine außerplanmäßige Untersuchung als abschließende Untersuchung zu absolvieren und die Seite "Ende der Studie" des CRF auszufüllen.

a) Zwei Patienten in der Caplacizumab-Gruppe nahmen an der 12-monatigen Follow-Up-Untersuchung teil, schlossen die Studie jedoch nicht gemäß der CRF-Seite "Ende der Studie" ab.

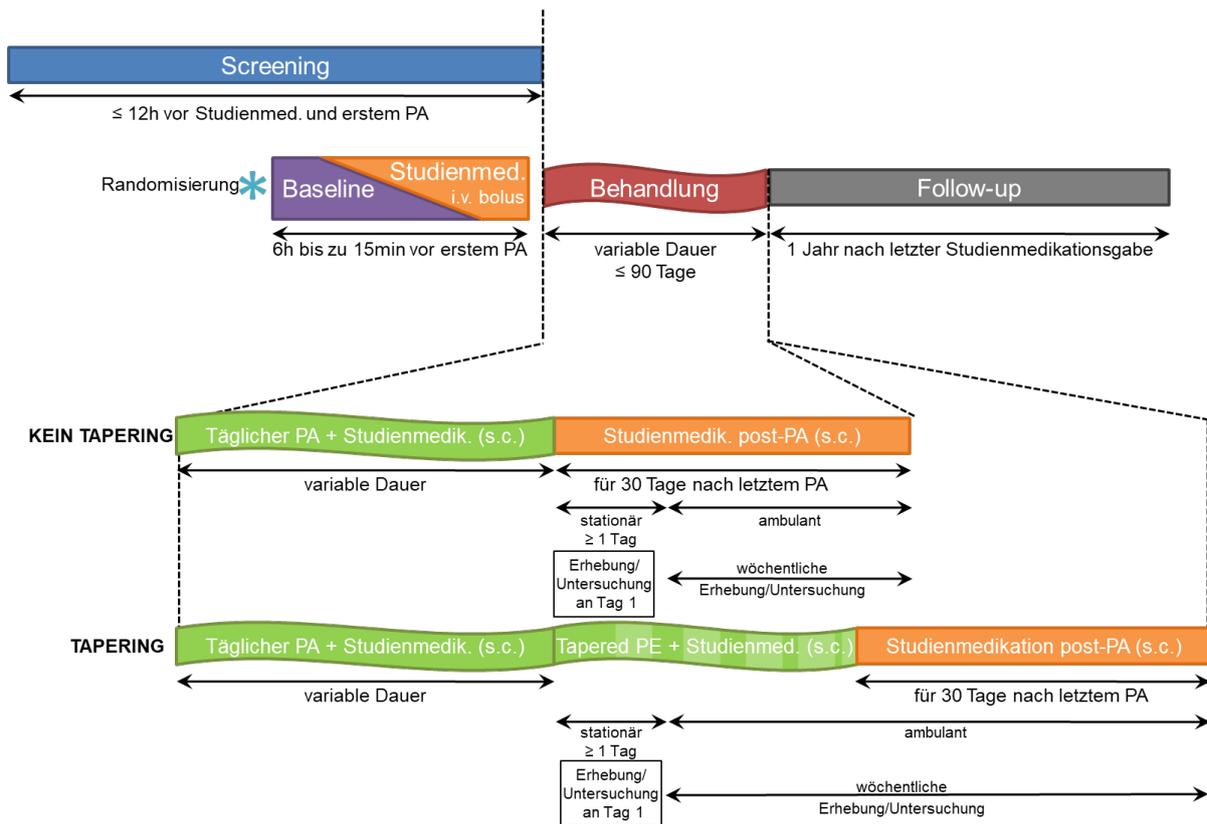
b) Zwei Patienten in der Placebo-Gruppe starben während der Studie. Bei einem Patienten war der Tod der Hauptgrund für den vorzeitigen Abbruch der Studie. Bei dem anderen Patienten wurde zwei Tage vor dem Tod des Patienten das Placebo nach ärztlicher Entscheidung abgesetzt.

ITT-Population (Intent-to-treat): Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten nach der randomisierten Behandlungszuordnung.

Sicherheitspopulation: Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder eine Teildosis des Studienarzneimittels erhielten, wobei die Behandlungszuteilung gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung angegeben wurde.

PP-Population (Per Protokoll): Die PP-Population umfasste alle randomisierten Patienten gemäß den randomisierten Behandlungsaufgaben, die keine wesentlichen Protokollabweichungen aufwiesen und die Studie zufriedenstellend abschlossen.

Abbildung 4-7: Patientenfluß in TITAN gemäß CONSORT



d = Tage, h = Stunden, i.v. = intravenös, PE = Plasmaaustausch, s.c. = subkutan

Hinweis: Die Probanden wurden vor Beginn der PE-Behandlung randomisiert. Nach der Genehmigung und Implementierung von Protokoll Version 12.0, konnten Probanden auch nach der ersten PE-Sitzung, aber vor dem Beginn der zweiten PE-Sitzung (aufgrund der Notwendigkeit oder Möglichkeit eine PE in einem Zeitrahmen zu starten, in dem nicht alle erforderlichen Screening- und Baseline-Studien Maßnahmen durchgeführt werden konnten) randomisiert werden. Diese gesamte zweite PE-Sitzung sollte innerhalb von zwei Stunden nach dem Ende der allerersten PE-Sitzung begonnen werden und wurde als erste PE der Studie betrachtet. Die Anzahl der randomisierten Probanden nach einer ersten PE-Sitzung wird an anderer Stelle angegeben.

Abbildung 4-8: Studiendesign TITAN: Systematischer Überblick der Vorbehandlung, Behandlung und Follow-Up Phase

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <HERCULES>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Verabreichung zusätzlich zur Standardbehandlung bei Patienten mit einer akuten Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Die Studie bewertete die Wirksamkeit von Caplacizumab bei der schnelleren Wiederherstellung der normalen Thrombozytenzahl.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist: Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl. Das Ansprechen der Thrombozytenzahl ist definiert als initiale Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen.</p> <p>Darüber hinaus die Wirkung der Behandlung mit Caplacizumab auf einen kombinierten Endpunkt der TTP-Mortalität, Rezidiv von TTP und schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der Behandlung mit der Studienmedikation. Des Weiteren wurden weitere Endpunkte Endpunkte wie Rezidive während des gesamten Untersuchungszeitraums, die Therapierefraktärität und die Zeit bis zur Normalisierung von Organschaden-Markern bewertet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine doppelblinde, randomisierte, parallele, multizentrische, placebo-kontrollierte Studie der Phase III. Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung wurden die Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow Coma Scale [GCS]).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (Version 1.0 vom 5. Juni 2015) wurde während der Studie zweimal geändert (Version 2.0 vom 08. April 2016 und Version 3.0 vom 20. Juli 2016). Zusätzlich zu diesen zwei globalen Protokolländerungen wurde eine lokale Protokolländerung an ausgewählten Standorten eingereicht (Protokoll v3.0 - Pediatric v1.0 vom 31. August 2016), um die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aufnahme von pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren zu ermöglichen (gemäß den im pädiatrischen Prüfplan EMEA-001157-PIP01-11-M01 dargelegten Verpflichtungen und Vereinbarungen). Zum Zeitpunkt des Erreichens der ursprünglich geplanten Anzahl von Probanden (132) waren keine pädiatrischen Probanden aufgenommen worden. In dem Bemühen, die Aufnahme von Kindern zu ermöglichen, wurde die Studie für einen weiteren Monat offengehalten, was letztendlich dazu führte, dass 145 Probanden aufgenommen wurden.</p> <p>Die wichtigsten Merkmale der ersten Protokolländerung (Version 2.0 vom 08.04.2016) sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein zusätzliches Ausschlusskriterium wurde hinzugefügt, um Patienten auszuschließen, die zuvor an einer klinischen Studie mit Caplacizumab teilgenommen und Caplacizumab erhalten hatten oder bei denen der zugewiesene Behandlungsarm unbekannt war. • Das Zeitfenster für die Verabreichung der Studienmedikation als i.v. Bolusinjektion wurde aktualisiert innerhalb von 2 Stunden auf 6 Stunden bis 15 Minuten vor PA, um mehr Flexibilität an den Studienzentren zu ermöglichen. • Eine Formulierung wurde hinzugefügt, um anzugeben, dass die retrospektive Datenerhebung auch die Ergebnisse des ADAMTS13-Aktivitätstests umfasst, welche standardmäßig bei der Aufnahme durchgeführt wurde. • Eine Formulierung wurde in den Zeitplan der Bewertung aufgenommen, um klarzustellen, woraus die Beurteilung der Blutung besteht, um zu betonen, dass im Falle einer schweren und/oder ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktion eine Blutprobe entnommen werden muss und dass in Woche 5 keine Studienmedikation verabreicht werden sollte, wenn keine Behandlungserweiterungen durchgeführt wurden. • Um das Risiko einer unbeabsichtigten Entblindung zu verringern, wurde klargestellt, dass eine Analyse von RICO nur im Zentrallabor durchgeführt werden kann. Darüber hinaus wurde betont, dass jedes Entblindungsereignis zum Abbruch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Behandlung für den betroffenen Probanden führen sollte.</p> <p>Die wichtigsten Merkmale der zweiten Protokolländerung (Version 3.0 vom 20. Juli 2016) sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Probanden, die in die Studie einbezogen werden sollten, wurde von 92 auf 132 erhöht, um eine Änderung des angenommenen Behandlungsunterschieds für den primären Endpunkt bei der Berechnung der Stichprobengröße zu berücksichtigen (zum Angleichen mit den Ergebnissen der Phase II Studie), um Drop-outs zu berücksichtigen und die statistische Aussagekraft der wichtigsten sekundären Endpunktanalysen zu erhöhen. • Die Bewertung der Verwendbarkeit des Caplacizumab-Kits wurde aus dem Bewertungsplan gestrichen, da die Berichterstattung nur im Falle von Problemen bei der Vorbereitung und/oder Verabreichung des Studienmedikaments durch den Patienten (oder ggf. den Betreuer) erfolgte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Erwachsene mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die die Einleitung der täglichen PA-Behandlung erforderte.</p> <p>Die wichtigsten Kriterien für die Aufnahme waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung • Klinische Diagnose der erworbenen TTP (initial oder rezidivierend), einschließlich Thrombozytopenie und mikroskopischer Nachweis der Fragmentierung roter Blutkörperchen (z. B. Schistozysten) • Erforderliche Einleitung der täglichen PA-Behandlung, und 1 PA-Behandlung vor der Randomisierung erhalten <p>Die Hauptkriterien für den Ausschluss waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9 / L$ • Serumkreatininspiegel $> 200 \mu\text{mol} / L$, wenn die Thrombozytenzahl $> 30 \times 10^9 / L$ ist (um mögliche Fälle eines atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms auszuschließen [aHUS]) • Bekannte andere Ursachen für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Thrombozytopenie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinischer Nachweis einer enterischen Infektion mit E. coli 0157 oder einem verwandten Organismus ○ Atypische HUS ○ Hämatopoetische Stammzellen-, Knochenmark- oder Organtransplantation-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie ○ Bekannte oder vermutete Sepsis ○ Diagnose der disseminierten intravasalen Gerinnung <ul style="list-style-type: none"> • Angeborene TTP (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bekannt) • Schwangerschaft oder Stillzeit • Klinisch signifikante aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko (ohne Thrombozytopenie) • Bekannte chronische Behandlung mit Antikoagulanzen, die nicht sicher unterbrochen werden konnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vitamin-K-Antagonisten ○ Heparin oder niedermolekulares Heparin (LMWH) ○ Nicht-Acetylsalicylsäure nicht-steroidale entzündungshemmende Moleküle • Maligne arterielle Hypertonie • Klinischer Zustand, der nicht mit TTP assoziiert ist, mit einer Lebenserwartung von <6 Monaten, wie z. B. Malignität im Endstadium • Personen, die zuvor an einer klinischen Studie mit Caplacizumab teilgenommen und Caplacizumab erhalten hatten oder für die der zugewiesene Behandlungsarm unbekannt war.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Koordinierender Hauptprüfer war Marie Scully (Großbritannien)</p> <p>Die Teilnehmer wurden in 55 Studienzentren in 15 Ländern eingeschrieben: Australien (3 Zentren), Österreich (1 Zentrum), Belgien (4 Zentren), Kanada (4 Zentren), Tschechische Republik (2 Zentren), Frankreich (6 Zentren), Ungarn (2 Zentren), Israel (4 Zentren), Italien (5 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Spanien (6 Zentren), Schweiz (1 Zentrum), Türkei (3 Zentren), Großbritannien (3</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentren) und den Vereinigten Staaten Staaten von Amerika (10 Zentren)
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung wurden die Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow Coma Scale [GCS]).</p> <p>Standard Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PA mit Plasma (z. B. frisch gefrorenes Plasma, flüssigen Reinigungsmitteln/virusinaktiviertes Plasma, Kryosupernatant) vom 1-fachen bis 1,5 fachen geschätztem Plasmavolumen, täglich nach der Randomisierung. <p>Die PA vor der Randomisierung sollte in Umfang und Intensität im Ermessen des Prüfarztes gegeben werden.</p> <p>Sobald die Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ betrug, musste die PA-Behandlung für mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.</p> <p>Ein ausschleichen der PA nach Normalisierung der Thrombozytenzahl, definiert als Verringerung ihrer Häufigkeit auf weniger als einmal pro Tag, sollte dringend vermieden werden und bei Erwägung, mit dem medizinischen Studienmonitor besprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte mit einem (Methyl)prednisolon- oder (Methyl)prednison-Regime von mindestens 1 mg/kg/Tag intravenös (i.v.) oder oral (p.o.) während der täglichen PA-Behandlung begonnen und für die erste Woche nach Ende der täglichen PA fortgesetzt werden. <p>Danach konnten Kortikosteroide nach Ermessen des Prüfarztes ausgeschlichen werden, mit dem Ziel, bis zum 30. Tag nach Beendigung der täglichen PA Kortikosteroid-frei zu sein, wenn dies klinisch indiziert ist. Bei dem Studienbesuch in der 3. Woche der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode wurde die Kortikosteroidreduktion basierend auf den ADAMTS13 Aktivitätsdaten der vorherigen 2 Besuche und anderen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinischen Anzeichen der Grunderkrankung erneut bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Andere immunsuppressive Behandlung: Die Verwendung einer anderen immunsuppressiven Behandlung (z. B. Rituximab) wurde gemäß dem Praxisstandard des Studienzentrums zugelassen, sollte aber unter Berücksichtigung der erforderlichen Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden. <p>Behandlung mit der Studienmedikation:</p> <p>Tägliche PA-Periode:</p> <ul style="list-style-type: none"> Initiale i.v. Dosis: Die Probanden erhielten eine Einzeldosis von 10 mg des Studienmedikaments als i.v. Bolusinjektion zwischen 6 Stunden bis 15 Minuten vor der ersten PA nach der Randomisierung; <p>Eine i.v. Bolusinjektion von 10 mg wurde auch vor der ersten PA gegeben, die zur Behandlung einer ersten Exazerbation oder eines Rückfalls durchgeführt wurde.</p> <p>Tägliche subkutane (s.c.) Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Innerhalb von 2 Stunden nach Beendigung jeder täglichen PA, erfolgte die s.c. Injektion von 10 mg des Studienmedikaments täglich während der gesamten Dauer der PA-Behandlung. <p>30 Tage post-tägliche PA-Periode:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die tägliche s.c. Verabreichung von 10 mg des Studienmedikaments sollte über einen Zeitraum von 30 Tagen nach dem Stopp der täglichen PA fortgesetzt werden. Keine Anpassung dieses Zeitraums sollte im Falle des Ausschleichens der PA erfolgen. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde den Probanden erlaubt, sich das Studienmedikament selbst zu verabreichen (nachdem sie gelernt hatten, wie sie das Studienmedikament vorbereiten und subkutan verabreichen). <p>Verlängerung der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Verlängerung der Behandlung mit der Studienmedikation nach 30 Tagen wurde geleitet von einer Reihe von Risikofaktoren für den Rückfall in der vorliegenden TTP-Episode und sollte mit einer Optimierung der immunsuppressiven Behandlung einhergehen. <p>Zu den Risikofaktoren zählten das</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ADAMTS13-Aktivitätsprofil (wöchentlich gemessen) sowie andere Anzeichen und Symptome der fortdauernden Aktivität der Grunderkrankung, wie z. B. das Vorhandensein von Hemmstoffen, wenn sie als Routinepraxis am Studienzentrum gemessen werden.</p> <p>Für Patienten mit einem ADAMTS13-Aktivitätslevel von weniger als 10% basierend auf wöchentlichen Messungen oder mit anderen Anzeichen der zugrundeliegenden Krankheitsaktivität sollte eine medikamentöse Behandlung für weitere 7 Tage aber nur für maximal 28 Tage fortgesetzt werden.</p> <p>Parallel dazu sollte die Optimierung der immunsuppressiven Behandlung ab dem Besuch in Woche 3, der 30-tägigen post-täglichen PA-Phase in Erwägung gezogen werden und könnte eine Umkehrung des Kortikosteroidausschleichens durch Erhöhung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Kortikosteroiden oder den Beginn/die Fortsetzung von anderen immunsuppressiven Behandlungen, wie Rituximab (nach Praxis-Standard des Studienzentrums), beinhalten.</p> <p>Die Verlängerung der medikamentösen Behandlung sollte gestoppt werden, wenn die Aktivität von ADAMTS13 einen anhaltenden Aufwärtstrend von >10% oder andere Anzeichen für die Auflösung der zugrundeliegenden Krankheitsaktivität aufwies, spätestens jedoch am 28. Tag der Verlängerung der Behandlungsphase mit dem Studienmedikament.</p> <p>Wiederholung der TTP-Episode</p> <ul style="list-style-type: none"> Exazerbation wurde definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Erholung der Thrombozytenzahl (Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen), was eine Wiederaufnahme der täglichen PA, die während der ersten 30 Tage postoperativ erfolgte, erforderte. <p><u>Exazerbation</u></p> <p>Im Falle einer ersten Exazerbation der vorliegenden TTP-Episode erhielten die Probanden unverblindet (open-label) Caplacizumab zusammen mit einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>täglichen PA, unabhängig davon, was die anfängliche Behandlungszuteilung war. Die Verblindung sollte noch nicht aufgehoben werden für die erste Gabe von Caplacizumab. Der Caplacizumab Behandlungs- und Vistenzeitplan waren die gleichen wie während der ersten Behandlungszeit und beinhalteten den i.v. Bolus, tägliche PA (variable Dauer), 30 Tage post-tägliche PA und mögliche Behandlungserweiterung. Falls eine Person nachfolgende Exazerbationen hatte, sollte eine standardmäßige Behandlung der täglichen PA und eine geeignete immunsuppressive Behandlung, gemäß dem Praxisstandard im Studienzentrum, eingeleitet werden. Es sollte keine erneute Initiierung der Studienmedikation für eine zweite oder nachfolgende Exazerbation erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rückfälle wurde definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Erholung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode auftrat und die eine Re-Initiation der täglichen PA erforderte. <p><u>Rückfall während der Verlängerung der Studienbehandlung</u></p> <p>Wenn ein Proband ein erstes TTP-Rezidiv hatte, während er in der Behandlungserweiterungsperiode noch ein Studienmedikament erhielt, dann sollte die tägliche PA als Teil der Standardbehandlung zusammen mit einer geeigneten immunsuppressiven Behandlung begonnen werden. Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte als unverblindetes (open-label) Caplacizumab fortgesetzt werden, unabhängig davon, was die anfängliche Behandlungsallokation war und ohne die Verblindung mit der ersten Gabe zu brechen. Der Caplacizumab Behandlungs- und Vistenzeitplan waren die gleichen wie während der ersten Behandlungszeit und beinhalteten den i.v. Bolus, tägliche PA (variable Dauer), 30 Tage post-tägliche PA und mögliche Behandlungserweiterung. Falls eine Person nachfolgende Rückfälle hatte, sollte eine standardmäßige Behandlung der täglichen PA und eine geeignete immunsuppressive Behandlung, gemäß dem Praxisstandard im Studienzentrum,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeleitet werden. Es sollte keine erneute Initiierung der Studienmedikation für einen zweiten oder nachfolgenden Rückfall erfolgen.</p> <p><u>Rezidiv während der 4-wöchigen Nachbeobachtungszeit</u></p> <p>In dem Fall, dass ein Proband einen ersten oder nachfolgenden TTP-Rückfall nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation (d.h. in der Nachbeobachtungs-Periode) hatte, sollte eine Standardbehandlung für die tägliche PA und geeignete immunsuppressive Behandlung gemäß dem Praxisstandard im Studienzentrum, eingeleitet werden. Es gab keine Wiederaufnahme der Verabreichung von Studienmedikamenten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Caplacizumab bei der schnelleren Wiederherstellung der normalen Thrombozytenzahlen.</p> <p>Sekundäre Ziele sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Wirkung des Studienmedikaments auf einen kombinierten Endpunkt der TTP-Mortalität, Rezidiv von TTP und schwerwiegende thromboembolischen Ereignissen während der Behandlung mit der Studienmedikation, zu bewerten, • die Wirkung des Studienmedikaments auf die Prävention des rezidivierens von TTP über den gesamten Studienzeitraum zu bewerten • die Wirkung des Studienmedikaments auf die Behandlungsrefraktärität zu bewerten • die Wirkung des Studienmedikaments auf Biomarker für Organschäden zu bewerten: Lactatdehydrogenase (LDH), kardiales Troponin I (cTnI) und Serumkreatinin • die Wirkung des Studienmedikaments auf den Plasmaaustausch (PA) Parameter (Tage mit PA und Volumen), Tage auf der Intensivstation, Tage im Krankenhaus zu bewerten • unerwünschte Ereignisse (UE) • pharmakodynamische (PD) Marker: von Willebrand-Faktor (vWF), Gerinnungsfaktor VIII (FVIII), Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (RICO) • pharmakokinetische (PK) Parameter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Immunogenität (Anti-Drug-Antikörper [ADA])
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die wichtigsten Merkmale der ersten Protokolländerung (Version 2.0 vom 08.04.2016) in Bezug auf die Zielkriterien sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die wesentlichen und anderen sekundären Endpunkte wurden im Hinblick auf eine hierarchische statistische Testweise der wesentlichen sekundären Endpunkte neu formuliert und neu geordnet. Darüber hinaus wurde die Zwischenanalyse der Wirksamkeit entfernt und die Beschreibung der Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte aktualisiert, um das hierarchische Testen widerzuspiegeln. Die sekundären Ziele wurden neu formuliert, um der Neuformulierung der sekundären Endpunkte zu entsprechen. Details zur Beurteilung der wichtigsten thromboembolischen Ereignisse und des TTP-bedingten Todes wurden hinzugefügt. Da an Tag 5 keine EKG-Beurteilung geplant war, wurde die Bewertung der kardialen Ischämie und/oder der Arrhythmie/Leitungsstörungen aus dem Schema der an Tag 5 zu bewertenden sekundären Endpunkte entfernt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Hypothese, die in dieser Studie getestet wurde, war die Überlegenheit von Caplacizumab im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Zeit bis zum Erreichen eines definierten Thrombozytenzahlanstiegs (initiale Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen).</p> <p>Die erforderliche Stichprobengröße wurde berechnet, um eine Studienstärke von mindestens 80% zu erreichen, die unter Verwendung eines zweiseitigen Log-Rank-Tests bei einem Signifikanzniveau von 5%, eine signifikante Verringerung der Zeit bis zum Erreichen eines definierten Thrombozytenzahlanstiegs ermitteln kann. Die Entstehungsphase betrug 2,5 Jahre und die Zeit bis zum Ereignis 45 Tage. Für Patienten im Caplacizumab -Arm wurde eine geschätzte Verringerung der Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl von 40% angenommen. Mit einer mittleren</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechzeit im Placebo-Arm von 7 Tagen würde dies einer medianen Ansprechzeit im Caplacizumab-Arm von 4,2 Tagen entsprechen. Zusätzlich wurde eine erwartete Abbruchrate von 10% in den ersten 10 Tagen nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bei den Berechnungen berücksichtigt. Basierend auf diesen Annahmen ergab sich eine Stichprobengröße von 132 Probanden (121 Ereignisse) vorausgesetzt einer 80% Studienpower. Die geplante Gesamtstichprobengröße von 132 Probanden ergab ebenfalls eine Stärke von etwa 83%, um eine 20%-ige Reduktion des ersten sekundären Studienendpunkts zu ermitteln, dazu wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit einer großen Stichprobenäherung und ein Signifikanzniveau von 5% verwendet. Dabei wurde eine Inzidenz von 30% und 10% entsprechend im Placebo- bzw. Caplacizumab-Arm angenommen.</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Mit Protokolländerung (Version 2.0 vom 08.04.2016) wurde die Zwischenanalyse der Wirksamkeit entfernt. Ein vorzeitiger Studienabbruch erfolgte zu keiner Zeit.</p>
8	<p>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</p>	
8a	<p>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</p>	<p>Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung sollten Probanden mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten.</p>
8b	<p>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</p>	<p>Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow-Koma-Skala [GCS] ≤ 12 vs GCS = 13 - 15).</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Nach Erhalt der mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Probanden nach den Einschluss- und Ausschlusskriterien gescreent und erhielten eine eindeutige Subjekt-Identifikations- (ID) - Nummer, die von einem interaktiven Web- / Voice-System zugeordnet wurde.</p> <p>Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung sollten Probanden mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP im Verhältnis 1:1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>randomisiert werden, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow-Koma-Skala [GCS] \leq 12 vs GCS = 13 - 15).</p> <p>Um die Integrität der Daten zu schützen, wurde die Behandlungszuteilung für Studienzentren, Probanden, Standortmonitore und andere Mitglieder des Studienteams bis zur abschließenden Datenbanksperrung (als der letzte Proband den letzten Besuch der Nachbeobachtung abgeschlossen hatte und die Daten als sauber angesehen wurden) verblindet.</p> <p>Es ist zu beachten, dass alle Patienten, die während der Behandlungsdauer ein Rezidiv erlitten, anschließend unabhängig von der anfänglichen Behandlungsallokation Caplacizumab in einem offenen Design erhielten, ohne jedoch die Verblindung für die anfängliche Behandlungszuteilung zu brechen.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Nach Erhalt der mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Probanden nach den Einschluss- und Ausschlusskriterien gescreent und erhielten eine eindeutige Subjekt-Identifikations- (ID) - Nummer, die von einem interaktiven Web- / Voice-System zugeordnet wurde.</p> <p>Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung sollten Probanden mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow-Koma-Skala [GCS] \leq 12 vs GCS = 13 - 15).</p> <p>Um die Integrität der Daten zu schützen, wurde die Behandlungszuteilung für Studienzentren, Probanden, Standortmonitore und andere Mitglieder des Studienteams bis zur abschließenden Datenbanksperrung (als der letzte Proband den letzten Besuch der Nachbeobachtung abgeschlossen hatte und die Daten als sauber angesehen wurden) verblindet.</p> <p>Es ist zu beachten, dass alle Patienten, die während der Behandlungsdauer ein Rezidiv erlitten, anschließend unabhängig von der anfänglichen Behandlungsallokation Caplacizumab in einem offenen Design</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erhielten, ohne jedoch die Verblindung für die anfängliche Behandlungszuteilung zu brechen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Um die Integrität der Daten zu schützen, wurde die Behandlungszuteilung für Studienzentren, Probanden, Standortmonitore und andere Mitglieder des Studienteams bis zur abschließenden Datenbanksperre (als der letzte Proband den letzten Besuch der Nachbeobachtung abgeschlossen hatte und die Daten als sauber angesehen wurden) verblindet.</p> <p>Es ist zu beachten, dass alle Patienten, die während der Behandlungsdauer ein Rezidiv erlitten, anschließend unabhängig von der anfänglichen Behandlungsallokation Caplacizumab in einem offenen Design erhielten, ohne jedoch die Verblindung für die anfängliche Behandlungszuteilung zu brechen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist: Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl. Das Ansprechen der Thrombozytenzahl ist definiert als initiale Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl im Caplacizumab-Arm und Placebo-Arm wird verglichen, indem ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test auf der Grundlage einer Kaplan-Meier (KM) - Analyse unter Berücksichtigung des Schweregrads der neurologischen Beteiligung als Stratifikationsfaktor (gemäß GCS, Stratifikationsfaktor verwendet unter Randomisierung: $\leq 12/13-15$). Diese Analyse wird in der ITT-Population durchgeführt. Die Probanden werden entsprechend der Behandlung analysiert, der sie zugewiesen wurden.</p> <p>Neben dem p-Wert enthält die Tabelle der primären Analyse Standard-KM-Schätzungen wie den Median, 25% Perzentil und 75% Perzentil der Zeit bis zum Thrombozytenzahlansprechen nach Behandlungsgruppe mit assoziierten 95% KIs sowie die Anzahl von Ereignissen und die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzahl der zensierten („censored“) Beobachtungen. Diese Zusammenfassung wird sowohl nach GCS-Kategorie als auch insgesamt, d.h. nicht nach GCS-Kategorie sortiert, dargestellt.</p> <p>Die Daten werden ebenfalls unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl als abhängige Variable und Behandlungsgruppe und GCS-Kategorie als unabhängige Variablen analysiert. Die Hazard Ratio (HR) des Cox-Modells wird zusammen mit dem 95% KI in der Tabelle angegeben.</p> <p>Die Angemessenheit des Cox-Modells wird unter Verwendung der graphischen und numerischen Methoden von Lin, Wei und Ying (1993) getestet. Die proportionale Risikoannahme wird überprüft, indem eine Transformation der Martingal-Residuen verwendet wird, die als der empirische Score-Prozess bekannt ist.</p> <p>Die Annahme wird grafisch getestet, indem simulierte Score-Prozesse grafisch dargestellt und mit dem beobachteten Score-Prozess verglichen werden. Zusätzlich wird ein Supremum-Test durchgeführt, um den Anteil der simulierten Score-Prozesse zu bewerten, die eine maximale Punktzahl ergeben, die größer ist als der maximal beobachtete Score-Prozess. Ein sehr kleiner Wert (p-Wert) weist auf eine Verletzung proportionaler Hazards hin. Für den Fall, dass die Annahme der proportionalen Hazards nicht zutrifft, wird das Cox-Modell angepasst, um Covariate mit zeitlichen Interaktionen zu berücksichtigen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Bestätigungshypothesen werden nur für die wichtigsten sekundären Endpunkte getestet. Um die Rate falsch-positiver Schlussfolgerungen mit einer Fehlerquote von 5% zu kontrollieren, wird eine festgelegte Reihenfolge angewendet. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind hierarchisch geordnet. Dies ermöglicht ein statistisches Testen dieser Endpunkte auf dem gleichen nominellen Signifikanzniveau von 5% ohne Anpassung, solange die Tests in der vordefinierten Reihenfolge stattfinden und alle Nullhypothesen abgelehnt werden die auf Endpunkte mit einem höheren Rang getestet werden (einschließlich der primäre Endpunkt).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sobald ein Test für einen bestimmten Endpunkt statistisch nicht signifikant ist, d. h. sobald die Sequenz bricht, wird kein Bestätigungstest für die verbleibenden Endpunkte in der Rangfolge durchgeführt. Der statistische Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen für die wichtigsten sekundären Endpunkte erfolgt anhand der folgenden geplanten Analysen (in hierarchischer Reihenfolge):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit TTP-bedingtem Tod, einem Rezidiv von TTP oder mindestens einem behandlungsbedingten schweren thromboembolischen Ereignis (z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Unfall, Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose [TVT]) während der gesamten Behandlungsperiode (einschließlich Verlängerungen). Ein Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -Test wird mit Anpassung für die GCS-Kategorie (Stratifikationsfaktor bei der Randomisierung) durchgeführt. Für beide Behandlungsgruppen werden nur die Ereignisse ausgewertet, die vor der Umstellung auf Open-Label-Caplacizumab aufgetreten sind. Dieser zusammengesetzte Endpunkt besteht aus den folgenden Komponenten: <ul style="list-style-type: none"> ○ TTP-bedingter Tod ○ TTP-Rezidiv definiert als Exazerbation oder Rückfall Exazerbationen und Rückfälle werden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. ○ schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis 2. Anteil der Probanden mit einem TTP Rezidiv im gesamten Studienzeitraum (einschließlich der Nachbeobachtungsperiode). Ein CMH-Test wird mit Anpassung für die GCS-Kategorie (Stratifikationsfaktor, der bei der Randomisierung verwendet wird) durchgeführt. Für beide Behandlungsgruppen werden nur Rezidive, die vor einem möglichen Wechsel zu Open-Label-Caplacizumab aufgetreten sind, für diese Analyse ausgewertet. 3. Anteil der Probanden mit therapierefraktärer TTP, definiert als Fehlen der Thrombozytenzahl nach 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tagen Standardbehandlung und LDH > unterer Normalwert (ULN). Ein CMH-Test wird mit Anpassung für die GCS-Kategorie (Stratifikationsfaktor, der bei der Randomisierung verwendet wird) durchgeführt.</p> <p>Fehlende Werte werden unter Verwendung der Mehrfachimputation (Markov Chain Monte Carlo) durch gemittelte simulierte Parameterwerte berechnet, außer wenn der Proband vor Tag 5 ausgeschlossen wurde. In diesem Fall wird der Proband in der Analyse nicht berücksichtigt. Die Anzahl der Simulationsiterationen wird an den Anteil der fehlenden Werte angepasst (0-10% fehlende Werte: 20 Iterationen, 10-20% fehlende Werte: 100 Iterationen), um die relative Effizienz (RE) der Mehrfachimputation unter Kontrolle zu halten.¹⁸</p> <p>4. Zeit bis zur ersten Normalisierung aller drei Organschadenmarkerspiegel, d.h. LDH, cTnI und Serumkreatinin. Ein stratifizierter Log-Rank-Test wird basierend auf einer KM-Analyse mit Anpassung für die GCS-Kategorie und einem zusätzlichen Faktor für LDH (nicht für cTnI oder für Serumkreatinin) durchgeführt, der angibt, ob der Proband zu Beginn nur abnorme Werte aufweist oder nicht. Die Zeit bis zur Normalisierung wird durch die Anzahl der Tage mit zwei Dezimalstellen dargestellt.</p> <p>Zusätzlich zu den konfirmatorischen statistischen Tests werden Standardzusammenfassungsstatistiken für alle wichtigen sekundären Endpunkte bereitgestellt. Alle Analysen werden unter Verwendung der modifizierten ITT (mITT)-Population durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Endpunktanalyse wird in der mITT- und PP-Population wiederholt. • Die primäre Endpunktanalyse wird auch für die Zeit bis zur ersten Thrombozytenzahlansprechen (definiert als $\geq 150 \times 10^9/L$) in der mITT-

¹⁸ Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys Elektronische Ressource. Online-Ausg. ed. New York [u.a.]: Wiley; 1987. XXIX, 258 S. p.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Population wiederholt. Für diese Analyse ist die Anforderung, die tägliche PA innerhalb von 5 Tagen nach dem anfänglichen Thrombozytenzahlsprechen zu stoppen, nicht enthalten. Folglich werden nur Personen, die innerhalb von 45 Tagen keine Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ haben oder die vor der Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ ausgeschieden sind, für die Analyse zensiert („censored“), wobei die Zeit zur Zensierung 45 Tage beträgt oder der Zeitpunkt des Ausscheidens, was auch immer zuerst eintritt. Die Zeit des Stopps der täglichen PA hat keinen Einfluss auf das Erreichen des Endpunktes oder auf die Zeit der Zensierung.</p> <p>Die folgenden Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine KM-Analyse der Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl (primärer Endpunkt) in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo) wird für die folgenden Untergruppen separat durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ ADAMTS13-Aktivität bei Aufnahme oder Baseline: <10% / $\geq 10\%$ ○ Vorherige TTP-Episode (en): initial/rezidiv ○ Schweregrad der Erkrankung in der Baseline-Kategorie: sehr schwer / weniger schwer: ja / nein <p>Jede Subgruppenanalyse wird nur durchgeführt, wenn mindestens 5 Datenpunkte pro Untergruppe in jeder Behandlungsgruppe verfügbar sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und das Verhältnis der Patienten mit therapierefraktärer TTP nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo) wird für die folgenden Untergruppen zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> ○ ADAMTS13 Aktivität bei Aufnahme oder Baseline: <10% / $\geq 10\%$ ○ Vorherige TTP-Episode (en): initial/rezidiv ○ Schweregrad der Erkrankung in der Baseline-Kategorie: sehr schwer / weniger schwerwiegend • Anzahl und Anteil der Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rezidiv nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo, OL Caplacizumab) im gesamten Behandlungszeitraum und im gesamten Studienzeitraum werden nach Schweregrad der Erkrankung in der Ausgangskategorie (sehr schwer / weniger schwer) zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten schweren thromboembolischen Ereignis, das nach der Entscheidung durch die Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo, OL Caplacizumab) im gesamten Behandlungszeitraum bestätigt wurde, wird nach Schweregrad der Erkrankung in der Ausgangskategorie (sehr schwerwiegend/weniger schwerwiegend) zusammengefasst. <p>Die folgenden explorativen Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KM-Analyse der Zeit bis zum Thrombozytenzahl-Ansprechen nach dem Rezidiv (OL Caplacizumab-Behandlungsgruppe). • Die Wirkung einer Reihe von Kovariaten auf die Zeit bis zum Thrombozytenzahl-Ansprechen wird mittels eines explorativen Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Zeit bis zum Thrombozytenzahl-Ansprechen als abhängige Variable und die Behandlungsgruppe und andere Kovariate als unabhängige Variablen getestet. • Zusammenfassung der Thrombozytenzahlwerte am Tag 1 der OL-Behandlungsperiode nach Behandlungsgruppe (OL Caplacizumab nach Placebo, OL Caplacizumab nach Caplacizumab). • Maximales Ansprechen der Thrombozytenzahl und Zeit bis zum maximalen Thrombozytenzahl-Ansprechen nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo). • Zusammenfassung der Merkmale der Grunderkrankung nach der Zeit bis zur Thrombozytenzahl-Ansprechkategorie (≤ 3 Tage/> 3 Tage) für mit Caplacizumab behandelte Patienten (Caplacizumab, OL

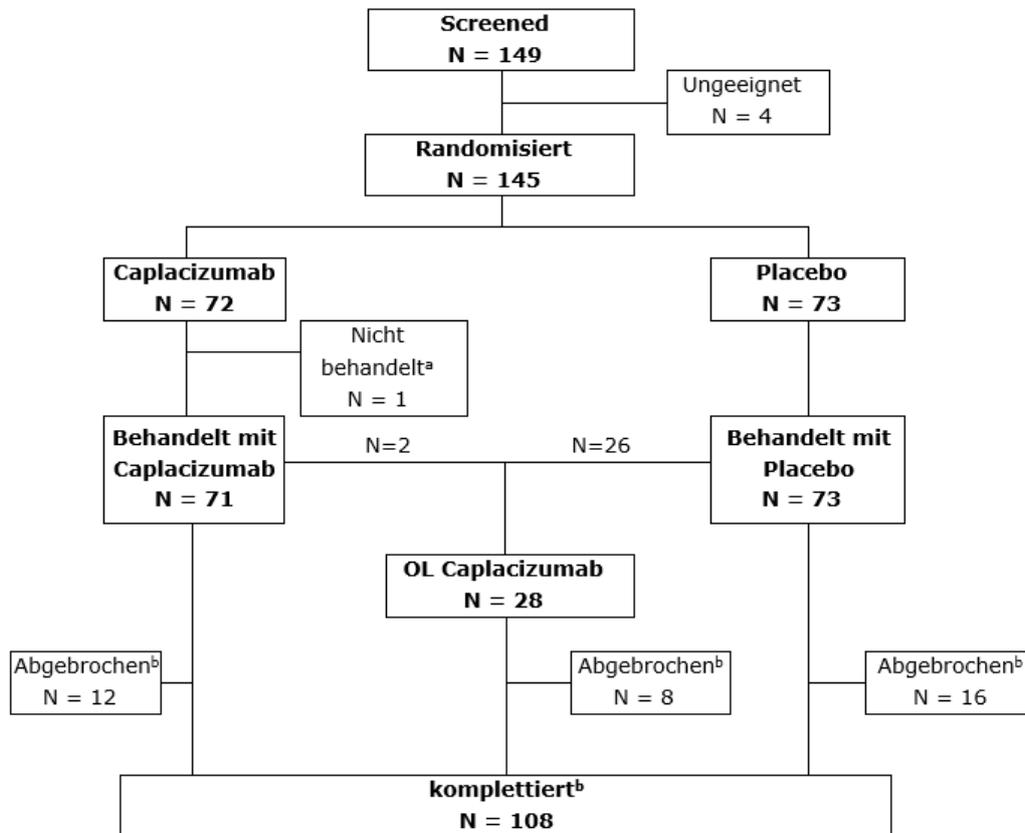
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Caplacizumab).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Probanden mit einem Rezidiv während der Nachbeobachtungszeit durch ADAMTS13-Aktivität am Ende der Behandlungsperiode <10% vs. ≥10% nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo, OL Caplacizumab). • KM-Analyse der Zeit bis LDH ≤ unterr Normalwert (ULN) nach Rezidiv (OL Caplacizumab). • KM-Analyse der Zeit bis zu cTnI ≤1 x ULN nach Rezidiv (OL Caplacizumab). • KM-Analyse der Zeit zu Serum-Kreatinin ≤1 x ULN nach dem Rezidiv (OL Caplacizumab). • KM-Analyse der Zeit bis zum Stopp der täglichen PA nach Rezidiv (OL Caplacizumab). <p>Alle Analysen werden auch in der Sicherheitspopulation durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildungen unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Von den 149 Probanden, die für diese Studie geprüft wurden, waren 4 Probanden eine Fehlauswahl und 145 Probanden wurden randomisiert und einer der Behandlungen zugeordnet (d.h. die ITT-Population): 72 und 73 Probanden entsprechend in der Caplacizumab-Gruppe bzw. Placebo-Gruppe. Alle Probanden, die randomisiert wurden, erhielten eine Studienmedikation, mit Ausnahme von 1 Probanden in der Caplacizumab-Gruppe (der seine Zustimmung vor der ersten Dosierung zurückzog). Daher wurden 71 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 73 Patienten in der Placebo-Gruppe in die Sicherheitspopulation eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt beendeten 93 Patienten den doppelblinden Woche 5-Besuch (d.h. Das Ende der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode), 60 in der Caplacizumab-Gruppe und 33 in der Placebo-Gruppe. Insgesamt begannen 25 Probanden die Behandlungsverlängerung (d.h. hatten eine DB-Woche-6-Visite), 20 in der Caplacizumab-Gruppe und 5 in der Placebo-Gruppe. In der Caplacizumab-Gruppe hatten 2 Patienten eine Behandlungsverlängerung von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1 Woche, 4 Patienten hatten 2 Wochen Behandlungsverlängerung, 5 Patienten hatten 3 Wochen Behandlungsverlängerung und 9 Patienten hatten die maximale Verlängerungszeit von 4 Wochen.</p> <p>In der Placebogruppe hatte 1 Proband 1 Woche Behandlungsverlängerung, 1 Proband 3 Wochen Behandlungsverlängerungen und 3 Probandinnen maximal 4 Wochen Behandlungsverlängerungen.</p> <p>Insgesamt erlebten 31 Patienten (3 in der Caplacizumab-Gruppe und 28 in der Placebo-Gruppe) ein aTTP Rezidiv während der Behandlungsdauer (d.h. eine Exazerbation von TTP). Drei dieser Probanden brachen die Studie ab, und 28 (2 aus der DB-Caplacizumab-Gruppe und 26 aus der DB-Placebo-Gruppe) wurden mit OL-Caplacizumab behandelt (d.h. hatten eine OL-Baseline Termin).</p> <p>Von den 28 Probanden, die OL-Caplacizumab erhielten, beendeten 20 Patienten den OL-Woche-5-Besuch (d.h. das Ende der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode), von denen 7 (alle anfänglich zu Placebo randomisiert) mit einer Behandlungserweiterung begannen (d.h. hatten einen OL-Woche-6-Besuch), 1 Teilnehmer hatte 2 Wochen Behandlungsverlängerung, 1 Teilnehmer hatte 3 Wochen Behandlungsverlängerung und 5 Teilnehmer 4 Wochen Behandlungsverlängerung.</p> <p>Insgesamt schlossen 108 Subjekte (74,5%) die Studie ab (d. H. abgeschlossene Behandlung gemäß Protokoll und hatten ihren abschließenden Follow-up-Besuch), und 37 Subjekte (25,5%) wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein niedrigerer Prozentsatz der Probanden in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beendete die Studienteilnahme vorzeitig (Caplacizumab :19,4% [14 Probanden] versus Placebo: 31,5% [23 Probanden]). Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren Rücknahme der Einwilligung und ärztliche Entscheidung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Probanden (6,2%) zogen ihre Zustimmung zurück, 4 (5,6%) in der Caplacizumab-Gruppe und 5 (6,8%) in der Placebo-Gruppe. • 6 Patienten (4,1%) unterbrachen die Studie aufgrund der Entscheidung des Arztes, 2 (2,8%) in der Caplacizumab-Gruppe und 4 (5,5%) in der Placebo-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gruppe.</p> <p>Von den 28 Probanden, die OL-Caplacizumab erhielten (2 aus der DB-Caplacizumab-Gruppe und 26 aus der DB-Placebo-Gruppe), haben 4 (14,3%; alle aus der DB-Placebo-Gruppe) die Studie abgebrochen. Gründe für das Abbrechen waren Rücknahme der Einwilligung (2 Probanden), Nichterscheinen / freiwilliges Ausscheiden in der Nachbeobachtung und Nichteinhaltung der Studienmedikation (jeweils bei 1 Probanden).</p> <p>Von den 145 Probanden, die an der Studie teilnahmen, traten 129 Probanden in die Nachbeobachtungsphase ein, 68 in der Caplacizumab-Gruppe und 61 in der Placebo-Gruppe. Es ist festzuhalten, dass gemäß dem Protokoll, Probanden, die die Studienmedikamenteneinnahme abbrachen, aber ihre Zustimmung zur Nachbehandlung in der Nachbeobachtungszeit nicht zurückzogen, zu einem vorzeitigen Abbruchbesuch und dem ersten und letzten Nachbeobachtungsbesuch zurückkehren mussten. Der Nachbeobachtungsbesuch am 7. Tag wurde von 121 Probanden, 63 in der Caplacizumab Gruppe und 58 in der Placebo-Gruppe und der Nachbeobachtungsbesuch am Tag 28 von 124 Probanden, 64 und 60 Probanden in der Caplacizumab- bzw. Placebo-Gruppe wahrgenommen.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Proband eingeschlossen: 20. November 2015</p> <p>Letzter Proband eingeschlossen: 16. August 2017</p> <p>Die geplante Studiendauer pro Proband lag zwischen 2 und 6 Monaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Zeitraum: Von der Unterzeichnung der Einwilligung bis zur Randomisierung • Behandlungsdauer: Abdeckung der täglichen PA-Periode (variable Dauer) und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode • Verlängerung der Behandlung: Verlängerung von 7 Tagen bis maximal 28 Tagen, d.h. 4 x 7 Tage • Open-Label: Falls eine Verschlimmerung während der 30-tägigen Behandlungsperiode oder ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rückfall während der Behandlungserweiterungsperiode (erste Exazerbation oder Rückfall) auftraten, erhielten die Probanden eine unverblindete (open-label) Gabe von Caplacizumab zusammen mit einer Wiederaufnahme der täglichen PA und einer optimierten immunsuppressiven Behandlung. Der Behandlungsplan und der Untersuchungsplan von Caplacizumab waren dieselben wie für die erste medikamentöse Behandlungsphase (welche die tägliche PA [variable Dauer] und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode abdeckte) sowie eine mögliche Behandlungsverlängerungsdauer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungszeitraum von 4 Wochen: Nachbeobachtungsbesuche sollten 7 und 28 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation durchgeführt werden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die notwendige Stichprobengröße wurde erreicht (132 Probanden; 121 Ereignisse) und übertroffen (145 randomisiert). In dem Bemühen, die Aufnahme von Kindern zu ermöglichen, wurde die Studie für einen weiteren Monat offengehalten, was letztendlich dazu führte, dass 145 Probanden aufgenommen wurden.</p> <p>Die Studie wurde regulär beendet.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a: Eine Person, die mit Caplacizumab randomisiert wurde, zog die Einwilligung vor der ersten Verabreichung zurück.

^b: Es ist zu betonen, dass Personen, die die Einnahme von Studienmedikamenten eingestellt haben, aber die Einwilligung zur Nachbehandlung der FU nicht widerrufen haben, zu einem vorzeitigen Abbruchbesuch und den ersten und letzten FU-Besuchen zurückkehren mussten. Der Tag 7 FU-Besuch wurde von 121 Personen und der Tag 28 FU-Besuch von 124 Personen besucht.

Abbildung 4-9: Patientenfluß in HERCULES gemäß CONSORT

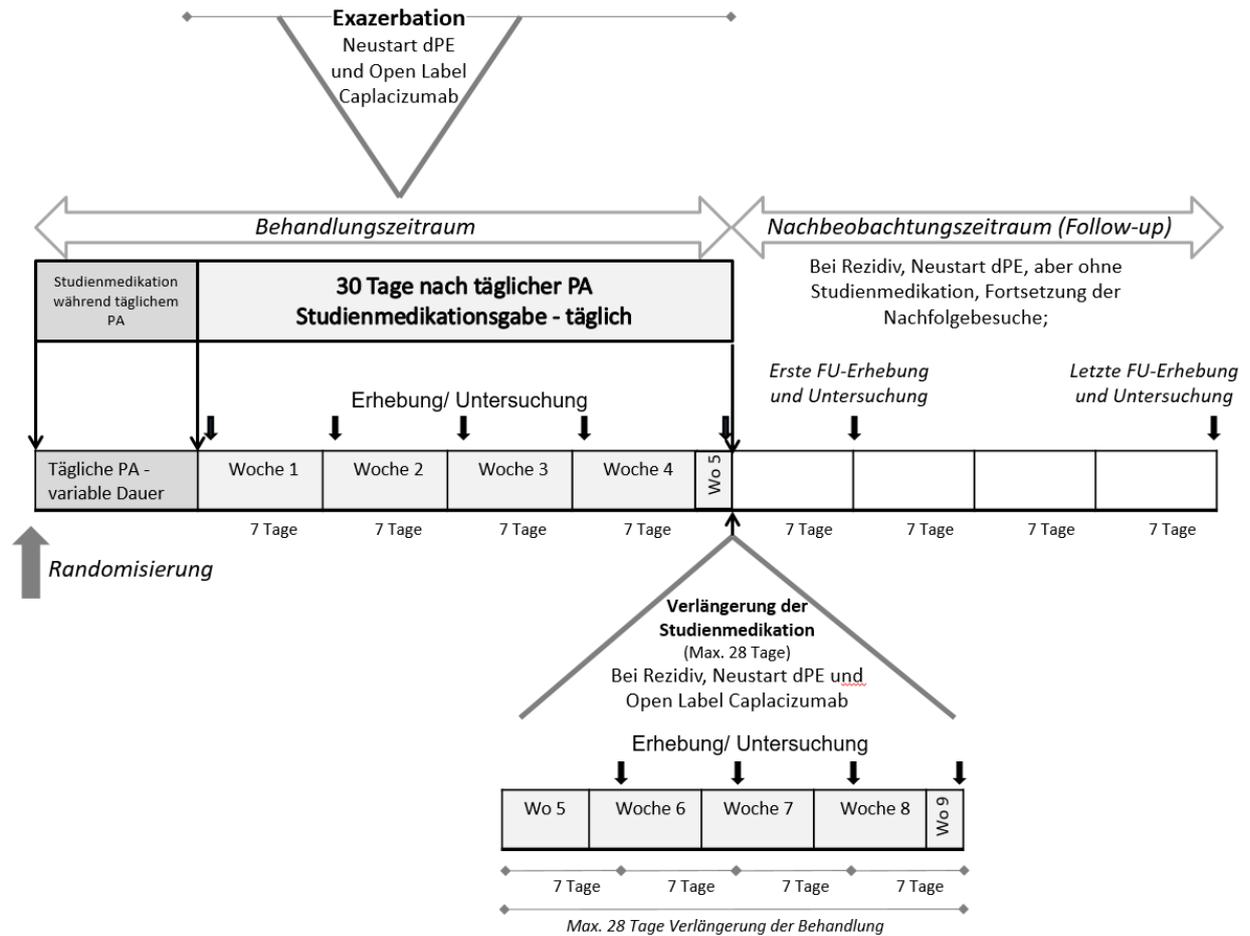


Abbildung 4-10: Überblick über das HERCULES Studiendesign

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

STUDIE TITAN:

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <TITAN>

Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (CSR) ALX-0681-2.1/10	TITAN
Clinical-trials.gov NCT01151423	NCT01151423

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

TITAN war eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab zur Behandlung von Patienten mit aTTP. Dabei konnte die protektive Wirkung der Behandlung mit Caplacizumab bei Patienten mit einer akuten aTTP-Episode gezeigt werden.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Der Prüfarzt wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that

_____ proof-of-concept has been shown”.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die

Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** aTTP-bezogene Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Therapierefraktarität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Reduktion der Anzahl von Exazerbationen (definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach einer Reaktion und die eine erneute Initiierung der täglichen PA-Behandlung nach ≥ 1 Tag, aber ≤ 30 Tage nach der letzten täglichen PA erfordert)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Reduktion der Anzahl von Rückfällen (definiert als De-Novo-Ereignis der TTP) später als 30 Tage nach der letzten täglichen PA

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Thromboembolische Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse / Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Einzel-verblindete Studie bei welcher der Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung über die Behandlung informiert wurde. Der Patient war verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bezüglich der Qualität und der Unterschiede der TITAN Studie im Vergleich zur HERCULES Studie bleiben noch folgende Anmerkungen der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu nennen. Im Laufe der Studie wurden mehrere Änderungen am Protokoll vorgenommen. So wurden beispielsweise der primäre Endpunkt, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Signifikanzniveau, die Definition der ITT-Population und die Anzahl der Patienten geändert. Darüber hinaus wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Protokoll noch im SAP beschrieben wurden. Ein relativ großer Teil der größeren Protokollverletzungen wurde gemeldet, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien, die zu Problemen mit der Proben-/Datenintegrität führten. All dies zusammengenommen reduziert zwar die Aussagekraft der TITAN Studie, aber dennoch kam die EMA zusammenfassend zu folgender Conclusio: „Despite the shortcomings associated with the conduct of the study it is considered that proof-of-concept has been shown“.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die sonstigen Einflussfaktoren in der TITAN Studie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

STUDIE HERCULES:

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <HERCULES>

Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (CSR) ALX0681-C301	HERCULES
Clinical-trials.gov NCT02553317	NCT02553317

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** aTTP-bezogene Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Therapierefraktarität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Exazerbation ist definiert als Rezidiv der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs, das eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert (TITAN und HERCULES).

Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: TITAN: Rückfall einer aTTP ist definiert als ein de-novo-Ereignis einer aTTP, das später als 30 Tage nach dem letzten täglichen Plasmaaustausch aufgetreten ist (bis zu maximal 12 Monaten Nachbeobachtung)

HERCULES: Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen täglichen post-PA-Periode auftritt und eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Thromboembolischen Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Tage auf der Intensivstation (ITS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse / Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

1. *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
2. *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
