

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Caplacizumab

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Einführung	7
2 Nutzenbewertung	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
2.4 Studiencharakteristika	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	16
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	16
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	18
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene.....	28
2.5.4 Statistische Methoden.....	29
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	33
2.6.2 Mortalität.....	38
2.6.3 Morbidität.....	39
2.6.4 Lebensqualität.....	45
2.6.5 Sicherheit	45
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	48
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Caplacizumab	48
3.2 Design und Methodik der Studie	49
3.3 Wirksamkeit	50
3.4 Lebensqualität	51
3.5 Sicherheit.....	51
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
5 Zusammenfassung der Bewertung	53
Referenzen	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie HERCULES (ALX0681-C301).....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in der Studie HERCULES	15
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie HERCULES.....	17
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	18
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	19
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	25
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie HERCULES	27
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der Studie HERCULES	28
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie HERCULES	28
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zum Studienabschluss der Studie HERCULES	33
Tabelle 11:	relevante Analysepopulationen der Studie HERCULES	35
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HERCULES.....	36
Tabelle 13:	Begleitende Therapien in der Gesamtstudienzeit der Studie HERCULES	37
Tabelle 14:	Ergebnisse zur Mortalität in der ITT-Population der Studie HERCULES	38
Tabelle 15:	Ergebnisse zum Ansprechen der ITT-Population der Studie HERCULES	39
Tabelle 16:	Ergebnisse zu Rezidiven (Exazerbationen und Rückfälle) der ITT-Population der Studie HERCULES	39
Tabelle 17:	Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen der ITT-Population der Studie HERCULES	40
Tabelle 18:	Ergebnisse zur Hospitalisierung und zu Tagen auf der Intensivstation der ITT-Population der Studie HERCULES	41
Tabelle 19:	Ergebnisse zu neurologischen Symptomen der ITT-Population der Studie HERCULES	43
Tabelle 20:	Ergebnisse zum kognitiven Zustand ¹⁾ der ITT-Population der Studie HERCULES.....	44
Tabelle 21:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation während der gesamten Studie HERCULES.....	45
Tabelle 22:	Übersicht zu Sicherheitsparametern während der doppelblinden Behandlungsphase der Sicherheitspopulation in der Studie HERCULES.....	45
Tabelle 23:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % (in mindestens einem Studienarm) während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Phasen in der HERCULES Studie	46
Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HERCULES	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über das HERCULES Studiendesign	13
Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie HERCULES (Quelle: weiterentwickelte Abbildung 4-9 aus Modul 4 des Herstellerdossiers)	35

Abkürzungsverzeichnis

(a) TTP	(erworbene) thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Caplacizumab in seiner Sitzung am 19. Dezember 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Oktober 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Dieser Abschnitt gibt einen kurzen Einblick in die Erkrankung, die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten und den Wirkstoff Caplacizumab.

Krankheitsbild

Antikörper gegen ADAMTS13 führen bei Menschen mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) zu einem Mangel an diesem Enzym. ADAMTS13 spaltet Multimere des Von-Willebrand-Faktors (VWF) in weniger aktive Moleküle. Wenn ultralange Multimere des VWF (ULVWF) nicht entsprechend gespalten werden, verursachen sie spontane Thrombozytenaggregationen und führen so zu mikrovaskulären Thromben in Arteriolen und Kapillaren verschiedener Organe. Menschen mit aTTP weisen in der Folge viele verschiedene Symptome auf. Häufig genannte sind: Blutungszeichen, Abgeschlagenheit, wechselnde neurologische Symptome, Nierenfunktionsstörungen, (Muskel)schwäche, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Fieber, häufig mit schleichendem Beginn. Zu den neurologischen Symptomen gehören Kopfschmerzen, Vigilanzstörungen, veränderte Persönlichkeit, verminderte Wahrnehmungsfähigkeit, transitorisch ischämische Attacken, Anfälle und wechselnde Bewusstseinszustände inklusive Koma. Als zusätzliche ischämische Komplikationen können zum Beispiel Bauchschmerzen oder Diarrhoe aufgrund einer Darmischämie auftreten [7,12].

Die Diagnosesicherung erfolgt durch den Nachweis der reduzierten ADAMTS13 Aktivität (weniger als 5 Prozent) und, oder dem Vorhandensein eines IgG-Antikörpers.

Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten

Derzeit ist der Plasmaaustausch die wichtigste Therapie in der akuten Phase von TTP, die unbehandelt fast immer tödlich endet. Darüber hinaus werden Menschen mit erworbener TTP mit immunsuppressiven Medikamenten (wie Kortison oder Rituximab) behandelt. Ziel der Therapie ist es, eine dauerhafte Remission mit vollständiger Wiederherstellung des Gesundheitszustandes zu erreichen.

Caplacizumab

Caplacizumab ist ein Nanokörper (ein kleiner Antikörper), der an den Von-Willebrand-Faktor bindet. Auf diese Weise hält es diesen davon ab, seine Wirkung auf die Thrombozyten zu entfalten. Die miteinander verklebenden Thrombozyten und die Bildung von Gerinnseln in den Blutgefäßen werden reduziert. Dies hat einen Anstieg der Thrombozytenanzahl im Blut zur Folge, weil diese nicht mehr für die Gerinnselbildung verwendet werden [6].

Der Wirkmechanismus von Caplacizumab hat keinen Einfluss auf den zugrundeliegenden Auslöser der Erkrankung: die Bildung von Autoantikörpern gegen das Enzym ADAMTS13.

2 Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden die im Herstellerdossier vorgelegten Nachweise des Zusatznutzens im Hinblick auf ihre Aussagekraft dargelegt.

2.1 Fragestellung

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

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

Es wird in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Das Herstellerdossier beinhaltet Unterlagen zum Zulassungsverfahren und sechs verschiedener klinischer Studien. Für den Nachweis des Zusatznutzens macht der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ergebnisse der beiden Hauptstudien geltend.

TITAN (ALX-0681-2.1/10)

Titel: Multizentrische, multinationale, einzelverblindete, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit vom Anti-Von-Willebrand-Faktor-Nanokörper [Anmerkung: Caplacizumab] verabreicht als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura

HERCULES (ALX0681-C301)

Eine doppelblinde, randomisierte, parallele, multizentrische, placebokontrollierte Studie der Phase-III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Patientinnen und Patienten mit erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura

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

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Caplacizumab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Caplacizumab [11]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]

- Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studien **TITAN** und **HERCULES** } [1,2]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Caplacizumab basieren auf den Zulassungsstudien **TITAN** (ALX-0681-2.1/10) und **HERCULES** (ALX0681-C301).

Die Studie **TITAN** ist eine randomisierte, einfachblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Anti-Von-Willebrand-Faktor Nanokörpers als Begleitbehandlung bei Menschen mit erworbener thrombotischer-thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Es handelt sich formal um eine Studie der Evidenzstufe Ib. Aus der Bewertung der Studienqualität von **TITAN**, ergibt sich eine so geringe Aussagekraft ihrer Ergebnisse, dass sie in dieser Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden kann. Eine Beschreibung wesentlicher Eigenschaften der Studie **TITAN** findet unten im Fließtext statt.

Die Studien und die Intervention der Studie **HERCULES** werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie HERCULES (ALX0681-C301)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Menschen mit erworbener thrombotischer-thrombozytopenischer Purpura.</p> <p>Ziel der Studie Die Hypothese der Studie ist, die Überlegenheit von Caplacizumab im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl zu testen. Das Ansprechen umfasste die anfängliche Wiederherstellung der Thrombozyten auf mindestens 150 000 pro Mikroliter mit anschließender Beendigung des täglichen Plasmaaustausches innerhalb von 5 Tagen.</p> <p>Dauer der Studie Die geplante Studiendauer pro Individuum liegt zwischen etwa 2 und 6 Monaten im Fall von Therapieverlängerung und Exazerbation während der 30 Tage nach der Phase mit täglichem Plasmaaustausch oder einem Rückfall während der Therapieverlängerung.</p> <p>Behandlungsphasen (siehe auch Abbildung 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierungsphase • Behandlungsphase (tägliches Plasmaaustausch unterschiedlicher Dauer und 30 Tage danach) • Therapieverlängerung (7-tägige Verlängerungen mit maximal 28 Tagen, also 4 mal 7 Tagen) • Open-Label-Phase (falls eine Verschlimmerung während der Behandlungsphase oder ein Rückfall während der Therapieverlängerung auftreten) • Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen (Visiten an Tag 7 und 28 nach dem letzten Tag der Studienmedikation)
Population	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Männer oder Frauen, die mindestens 18 Jahre alt sind

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • klinische Diagnose der erworbenen TTP (initial oder rezidivierend), einschließlich Thrombozytopenie und mikroskopischem Nachweis der Fragmentierung roter Blutkörperchen (wie Schistozyten) • Einleitung der täglichen PA-Behandlung erfordert und vor der Randomisierung eine PE-Behandlung¹ erhalten <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl größer oder gleich 100 000 pro Mikroliter • Serumkreatininspiegel über 200 Mikromol pro Liter, wenn die Thrombozytenzahl über 30 000 pro Mikroliter ist (um mögliche Fälle eines atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms auszuschließen [aHUS]) • Bekannte andere Ursachen für Thrombozytopenie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <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 ○ Sepsis ○ disseminierte intravasale Gerinnung • angeborene TTP • klinisch signifikante aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko (ohne Thrombozytopenie) • Dauerbehandlung mit Antikoagulanzen, die nicht sicher unterbrochen werden kann, 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 unter 6 Monaten, wie Malignität im Endstadium
Intervention und Zahl der Patienten	Insgesamt wurden 149 Menschen für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 145 randomisiert: 72 in die Interventionsgruppe und 73 in die Kontrollgruppe (siehe auch Abbildung 1). Die Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow Coma Scale [GCS]: maximal 12 vs. 13 bis 15). Eine Person, die mit Caplacizumab randomisiert wurde, zog die Einwilligung vor der ersten Gabe des Medikaments zurück.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Die Studie wurde in 15 Ländern mit 55 Studienzentren durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Australien (3) • Österreich (1) • Belgien (4) • Kanada (4) • Tschechische Republik (2) • Frankreich (6) • Ungarn (2) • Israel (4) • Italien (5) • Niederlande (1) • Spanien (6) • Schweiz (1) • Türkei (3)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Großbritannien (3) • Vereinigte Staaten von Amerika (10) <p>Erste Person eingeschlossen: 19. November 2015 Letzte Person zur letzten Visite: 16. August 2017</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 20. September 2017. Im Studienprotokoll wurde a priori eine formale Interimsanalyse für Überlegenheit geplant sobald 70 Personen randomisiert wurden und den Besuch der Woche 1 der 30-tägigen Behandlung nach dem täglichen Plasmaausstausch erreicht haben. Mit Protokolländerung (Version 2.0 vom 8. April 2016) wurde die geplante Zwischenanalyse der Wirksamkeit entfernt. Die finale Analyse erfolgte gemäß Studienprotokoll, nachdem der Stichprobenumfang 92 Personen umfasste. Ein vorzeitiger Studienabbruch erfolgte zu keiner Zeit. Die Analysen wurden am 9. Februar 2018 durchgeführt.</p> <p>Datum des Studienberichtes: 18. Juni 2018</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl, definiert als anfängliche Thrombozytenzahl größer oder gleich 150 000 pro Mikroliter mit anschließendem Stopp des täglichen Plasmaaustausches innerhalb von 5 Tagen. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Alle "Ereigniszeit" Endpunkte beginnen zum Zeitpunkt der ersten intravenösen Dosis des Studienmedikaments nach der Randomisierung</p> <p><i>Sekundäre Schlüsselendpunkte (hierarchisch gelistet)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Personen mit TTP-bezogenem Tod, einem Wiederauftreten von TTP oder mindestens einem behandlungsbedingtem großen thromboembolischen Ereignis (wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie oder TVT) während der Behandlungszeit der Studie (einschließlich Verlängerungen). 2. Anteil der Personen mit einem Wiederauftreten von TTP im gesamten Studienzeitraum (einschließlich 4-wöchiger Nachbeobachtungszeit). 3. Anteil der Personen mit refraktärer TTP, definiert als Abwesenheit einer Verdoppelung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und Lactatdehydrogenase (LDH) über der Obergrenze von normal (upper limit of normal - ULN). 4. Zeit bis zur Normalisierung aller 3 der folgenden Marker für Organschäden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis Lactatdehydrogenase (LDH) maximal einmal (ULN) und ○ kardiales Troponin I (cTnI) maximal einmal ULN und ○ Serumkreatinin maximal einmal ULN <p><i>Andere sekundäre Endpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit Wiederauftreten von TTP sowie die Anzahl solcher Ereignisse während der Behandlung von Studienmedikamenten (einschließlich Verlängerungen) und nach der Behandlung von Studienmedikamenten. • Anteil der Personen mit behandlungsbedingten, klinisch signifikanten TTP-bezogenen Ereignissen sowie die Anzahl dieser Ereignisse im gesamten Studienzeitraum (einschließlich 4-wöchiger Nachbeobachtungszeit). • Area under the curve (AUC) der Thrombozytenzahl bis Tag 5, gekürzt bei 150 000 pro Mikroliter, wenn die Thrombozytenzahl 150 000 pro Mikroliter oder mehr ist. • Sterblichkeitsrate während der vier Studienphasen (siehe Zeile Design). • Marker für Organschäden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis LDH maximal einmal ULN ○ Zeit bis cTnI maximal einmal ULN

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis Serumkreatinin maximal einmal ULN • Anteil der Personen mit erhöhten Markern für Organschäden (cTnI and Serumkreatinin) über einmal ULN in den 4 Studienphasen (siehe Zeile Design). • Anteil der Personen mit neurologischen Symptomen basierend auf neurologischer Beurteilung an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5 und Wochen 1 und 5 von 30 Tagen nach der Phase mit täglichem Plasmaaustausch und dem ersten und finalen Nachbeobachtungsbesuch. • Änderung vom Ausgangswert in SMMSE Gesamtwert an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5 und Wochen 1 und 5 von 30 Tagen nach der Phase mit täglichem Plasmaaustausch und dem ersten und finalen Nachbeobachtungsbesuch. • Anteil der Personen mit Nachweis einer kardialen Ischämie und/oder Arrhythmie/Leitungsstörungen an den Tagen 1, 2, 3, 4, 5 und Wochen 1 und 5 von 30 Tagen nach der Phase mit täglichem Plasmaaustausch und dem ersten und finalen Nachbeobachtungsbesuch. • Anteil der Personen mit Thrombozytenzahl mindestens 150 000 pro Mikroliter an Tag 1, 2, 3, 4, 5 und Tag 10 und Ende der medikamentösen Behandlungsphase (wie letzter wöchentlicher Besuch während der Behandlungszeit der Studienmedikation). • Zeit bis zum Stopp des täglichen Plasmaaustausches. • Blutungsereignisse. • Anteil der Personen mit mindestens einem therapiebedingtem thromboembolischen Ereignis (basierend auf den standardisierten MedDRA Query [SMQ] Embolien und Thrombosen [arteriell, venös und Gefäßtyp nicht spezifiziert und gemischt arteriell und venös]). • (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse. • Parameter des Plasmaaustausches: Anzahl der Tage und Gesamtvolumen (absolut und normalisiert) in 2 Zeiträumen: Phase mit täglichem Plasmaaustausch und vollständige medikamentöse Behandlungsphase • Anzahl der Tage auf der Intensivstation und im Krankenhaus in 4 Studienphasen (siehe Zeile Design) • pharmakodynamische Parameter: vWF, FVIII, RICO. • pharmakokinetische Parameter • Immunogenität (ADA) <p>Hinweis: Die Komponenten der zusammengesetzten sekundären Schlüsselendpunkte werden auch separat als "anderer sekundärer Endpunkt" analysiert.</p>
Subgruppenanalysen (geplant)	<p>Für folgende Subgruppen wurden separate Überlebenszeitanalysen durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADAMTS13-Aktivität bei Aufnahme oder Baseline: unter 10 Prozent/10 Prozent und mehr • Vorherige TTP-Episode (en): initial/rezidiv • Schweregrad der Erkrankung zu Beginn der Studie: sehr schwer/weniger schwer: ja/nein <p>Für die gleichen Subgruppen werden die Anzahl und das Verhältnis der Menschen mit therapierefraktärer TTP nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo) zusammengefasst.</p> <p>Anzahl und Anteil der Menschen mit Rezidiv nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo, Open label Caplacizumab) in der gesamten Behandlungsphase und im gesamten Studienzeitraum werden nach Schweregrad der Erkrankung zu Beginn der Studie (sehr schwer / weniger schwer) zusammengefasst.</p>

Ziel der Studie **TITAN** ist eine Verkürzung der Zeit bis zum Ansprechen um 44 Prozent. Das Ansprechen umfasste die Wiederherstellung der Thrombozyten auf mindestens 150 000/ μ l. Studienphasen sind vergleichbar mit denen von **HERCULES**. Wobei in **TITAN** bei Bedarf eine Behandlungsphase des Ausschleichens des täglichen PA eingefügt war. Die Gesamtdauer der individuellen Studienteilnahme sollte maximal 15 Monate betragen. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientinnen und Patienten waren ebenfalls mit **HERCULES** vergleichbar. Lediglich war kein PA vor Randomisierung notwendig. Die geplanten Endpunkte und Analysen waren in beiden Studien ähnlich. Die Studie **TITAN** wurde in 11 Ländern mit 32 aktiven Studienzentren durchgeführt. Berechnet wurde eine notwendige Stichprobengröße von 110 Erkrankten. Der erste Einschluss erfolgte am 7. Januar 2011, fast 5 Jahre vor Beginn der Studie **HERCULES**. Im Studienprotokoll wurde a priori eine Interimsanalyse für Sicherheit durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) geplant sobald 28 Personen im Interventionsarm behandelt wurden. Am 31. Januar 2014 erfolgte basierend auf diesen Ergebnissen die Empfehlung, die Studie ohne Änderungen fortzusetzen. Eine formelle Überprüfung der Wirksamkeitsdaten durch das DSMB ist im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Am 13. Januar 2014 wurde dennoch die Entscheidung getroffen, die Rekrutierung von Probanden aufgrund der niedrigen Rekrutierungsrate einzustellen. Die Studie wurde am 14. März 2014 mit der letzten Person zur letzten Visite vorzeitig abgebrochen. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden insgesamt 76 Menschen zur Eignung für den Studieneinschluss beurteilt. Davon wurden 75 randomisiert: 36 in die Interventionsgruppe und 39 in die Kontrollgruppe. Am 9. Januar 2014 die letzte Person die erste intravenöse Infusion der Studienmedikation bekommen. Bis zum Abbruch der Studie hatte die 30-tägige Behandlung nach dem täglichen Plasmaaustausch abgeschlossen. Die finalen Analysen wurden am 17. Juli 2014 durchgeführt. Der Studienbericht ist am 29. Mai 2015 datiert.

In der Studie **TITAN** hat es zahlreiche Protokolländerungen gegeben, die einen wesentlichen Einfluss auf die Aussagesicherheit ihrer Ergebnisse haben. Ab der Protokolländerung 5 von 13 wurden bereits Erkrankte in die Studie eingeschlossen. Dennoch betrafen die Änderungen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Rekrutierung, aber auch die Definitionen von Endpunkten, die Festlegung des Signifikanzniveaus (Änderung von einseitig zu zweiseitig für die primäre Analyse), die Definition der ITT-Population, eine Zwischenanalyse zu Sicherheitsparametern, die Anzahl der Teilnehmenden sowie Behandlungs- und Untersuchungsprotokolle. Zudem wurden mehrere Post-Hoc-Analysen durchgeführt, die weder im Studienprotokoll noch im statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben waren. Das Bewertungskomitee der Europäischen Arzneimittelbehörde bemängelt zusätzlich, dass ein relativ großer Teil größerer Protokollverletzungen, ebenso wie Probleme im Zusammenhang mit lokalen und zentralen Laboratorien gemeldet wurden, die insgesamt zu Einschränkungen bei der Integrität und Identität der Proben in unbekannter Anzahl führten. Es kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Studie **TITAN** allenfalls für den Nachweis des sogenannten Proof of Concept genügen. Für die Abbildung in der Fachinformation sind sie jedoch ungeeignet [5]. Zusammen wird daher für die Studie **TITAN** von einem so hohen Verzerrungsrisiko auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, dass ihre Ergebnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen werden können.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in der Studie HERCULES

Intervention	Kontrolle
<p>Behandlung mit der Studienmedikation</p> <p>Neben der Standardbehandlung für aTTP (tägliches Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) erhielten die Patientinnen und Patienten eine intravenöse Gabe von 10 mg Caplacizumab oder Placebo jeweils 6 Stunden bis 15 Minuten vor Beginn des ersten Plasmaaustauschs nach der Aufnahme.</p> <p>Während der gesamten Plasmabehandlungsdauer - einschließlich PA, die aufgrund einer ersten Exazerbation oder eines Rezidivs durchgeführt wurden - wurde das Studienmedikament (10 mg Caplacizumab oder Placebo) 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.</p> <p><u>Standardbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • täglicher Plasmaaustausch: Plasma vom 1-fachen bis 1,5-fachem geschätztem Plasmavolumen <p>Die PA vor der Randomisierung sollte in Umfang und Intensität im Ermessen des Studienpersonals gegeben werden.</p> <p>Sobald die Thrombozytenzahl $\geq 150\ 000$ pro Mikroliter betrug, musste die PA-Behandlung für mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunsuppressive Therapie: (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 <p>Danach konnten Kortikosteroide nach Ermessen des Studienpersonals ausgeschlichen werden. Ziel war, bis zum 30. Tag nach Beendigung der täglichen PA frei von Kortikosteroiden 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 klinischen Anzeichen der Grunderkrankung erneut bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • andere immunsuppressive Behandlung (wie Rituximab): gemäß dem Praxisstandard des Studienzentrums zugelassen, aber unter Berücksichtigung der erforderlichen Kortikosteroidbehandlung in Betracht zu ziehen <p><u>Verlängerung der Behandlungsphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nach 30 Tagen, geleitet von einer Reihe von Risikofaktoren für den Rückfall in der vorliegenden TTP-Episode, sollte mit einer Optimierung der immunsuppressiven Behandlung einhergehen • Risikofaktoren: ADAMTS13-Aktivitätsprofil (wöchentlich gemessen) sowie andere Anzeichen und Symptome der fortdauernden Aktivität der Grunderkrankung, wie z. B. das 	<ul style="list-style-type: none"> • wie Intervention jeweils mit Injektionslösungen ohne aktiven Wirkstoff (Caplacizumab)

Intervention	Kontrolle
<p>Vorhandensein von Hemmstoffen, wenn sie als Routinepraxis am Studienzentrum gemessen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei 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 • 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. • 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>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dauerbehandlung mit Antikoagulanzen wie Vitamin K-Antagonisten, Heparin (oder LMWH) und Nicht-Acetyl-Salicylsäure nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel sollte eingestellt werden. • Desmopressin sollte als verbotenes Medikament angesehen werden. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Reinitiation der Antikoagulanzenbehandlung ist bei Bedarf erlaubt, um die Sicherheit der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Dabei müssen die Risiken für Thrombose auf der einen und Blutungen auf der anderen Seite sorgfältig abgewogen werden. 	

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte der Studie **HERCULES** hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotenzial und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

In diesem Abschnitt wird die Validität der erhobenen Endpunkte in Bezug auf ihre Patientenrelevanz bewertet.

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie **HERCULES**

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Zeit bis zum Ansprechen (primärer Endpunkt)	Morbidität	nein	nein ¹⁾
Gesamtmortalität	Mortalität	ja	ja
aTTP-bezogene Mortalität		ja	ja
Exazerbation	Morbidität	ja	ja
Rückfall		ja	ja
Therapierefraktärität		ja	nein
Thromboembolische Ereignisse		ja	ja
Hospitalisierung		ja	ja
Tage auf der Intensivstation		ja	ja
Neurologische Symptome		nein	ja
Kognitive Beeinträchtigungen		nein	ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja ²⁾

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Mit dem Nutzendossier zu Caplacizumab legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ wird zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingestuft. Seine Definition als anfängliche Thrombozytenzahl größer oder gleich 150 000 pro Mikroliter mit anschließendem Stopp des täglichen Plasmaaustausches innerhalb von 5 Tagen, bedarf einer wissenschaftlichen Diskussion zur Validität des Surrogatparameters Thrombozytenzahl für patientenrelevante Endpunkte. Diese Diskussion ist im Herstellerdossier nicht offensichtlich erkennbar. Die Bewertung der Patientenrelevanz durch den pU selbst fällt ebenfalls negativ aus. Da es der primäre Endpunkt der Studie **HERCULES** ist, werden die Ergebnisse ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt „Therapierefraktärität“ wird zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht relevant eingestuft. Die Definitionen setzen sich ausschließlich aus Laborparametern (Thrombozytenzahl und Lactatdehydrogenase) zusammen. Im Herstellerdossier ist keine Diskussion zur Validität dieser Laborparameter als Surrogate für patientenrelevante Ereignisse erkennbar.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (siehe Tabelle 3) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 4 bis 6.

Bei der Betrachtung ist zu berücksichtigen, dass die Wirksamkeit in der Studie **HERCULES** unter anderem über die Erfassung *klinisch bedeutsamer TTP-Ereignisse* bewertet wurde. Mit der Einschätzung waren das Datum des Beginns, der Schweregrad und das Ergebnis der folgenden Parameter zu erfassen:

- Neurologische Symptome
- Kardiovaskuläre Symptome
 - Erhöhte kardiale Troponine (Wert und lokale Obergrenze des Referenzbereichs)
 - Akuter Myokardinfarkt (EKG-Befund)
 - Leitungsstörungen (EKG-Befund)
 - abnorme Repolarisierung (EKG-Befund)
 - Herzversagen (Schwere)
 - Sonstige (sind festzulegen)
- Exazerbation
- Rückfall während der Behandlung mit der Studienmedikation
- Rückfall nach der Behandlung mit der Studienmedikation
- Tod wegen TTP
- Sonstige (sind festzulegen)

Die relevanten Komponenten daraus werden in den folgenden Tabellen einzeln betrachtet.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtmortalität
Operationalisierung	Gesamtmortalität ist die Anzahl der Todesfälle während des gesamten Studienzeitraumes. Die Auswertung erfolgte auf Basis <i>der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i> .
Bewertung	<p>Operationalisierung Im Herstellerdossier gibt es außer der Definition keine Angaben zur Erhebung der Gesamtmortalität. Ein Vorgehen analog der Erhebung für den Endpunkt <i>aTTP-bezogene Mortalität</i> ist naheliegend.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	aTTP-bezogene Mortalität
Operationalisierung	<p>Der Tod aufgrund von aTTP wird unter anderen Endpunkten als klinisch bedeutsames aTTP-Ereignis dokumentiert. Das Studienpersonal ist bei einem aTTP bezogenen Todesfall aufgefordert, zusätzliche Informationen zur Bewertung durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bereitzustellen (wie Beginn und Dauer von Symptomen, körperliche Untersuchungsergebnisse, Berichte über Magnetresonanztomographie und/oder Computertomographie-Scans, EKGs, Laborresultate, Lungen ventilations-/Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschall, Sterbebericht).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: Tag 1 (Ausgangswert) bis zum Ende des täglichen Plasmaaustausches täglich, danach wöchentlich an Tag 8, 15, ... (± 1 Tag) bis Tag 30 am Ende • Nachbeobachtungsphase: erste Erhebung 7 Tage nach letzter Dosis, letzte Erhebung 28 Tage nach letzter Dosierung, jeweils ± 1 Tag <p>Personen, die für die Nachbeobachtung in der Studie verloren gehen, müssen nicht zu einer [geplanten] Abschlusserhebung zurückkehren. Bei einem frühen Austritt aus der Studie gibt es eine individuelle Abschlusserhebung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis <i>der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität Die zusätzliche Begutachtung des unabhängigen, verblindeten Komitees unterstützt das Vertrauen in die Bewertung des Zusammenhangs zwischen Tod und Erkrankung. Wenn auch plausibel bleibt diese Einschätzung subjektiv. Es fehlt zudem ein geplantes systematisches Verfahren, um für Erkrankte, die frühzeitig aus der Studie treten und für die Nachbeobachtung verloren gehen, das Überleben zu dokumentieren.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Exazerbation
Operationalisierung	<p>Exazerbation ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl (siehe primärer Endpunkt in Tabelle 1 und Abschnitt 2.5.1), innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs, die eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.</p> <p>In der Regel werden die Blutproben über einen Verweilkatheter oder durch direkte Venenpunktion entnommen. Einzelheiten über Methode, Probenahme und</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Verarbeitungsverfahren werden in einem separaten Laborhandbuch erläutert. Proben für Thrombozytenzahl und Blutabstrich werden vom lokalen Labor untersucht.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: Tag 1 (Ausgangswert) bis zum Ende des täglichen Plasmaaustausches täglich, danach wöchentlich an Tag 8, 15, ... (± 1 Tag) bis Tag 30 am Ende • Nachbeobachtungsphase: erste Erhebung 7 Tage nach letzter Dosis, letzte Erhebung 28 Tage nach letzter Dosierung, jeweils ± 1 Tag <p>Personen, die für die Nachbeobachtung in der Studie verloren gehen, müssen nicht zu einer [geplanten] Abschlusserhebung zurückkehren. Bei einem frühen Austritt aus der Studie gibt es eine individuelle Abschlusserhebung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis <i>der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Für eine nachvollziehbare Operationalisierung fehlt die konkrete Definition der Thrombozytopenie, die die Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.</p> <p>Validität</p> <p>Die Validität der erhobenen Labordaten zum Endpunkt ist durch die Standardisierung der Erhebung als auch der Analysen gegeben. Fraglich ist, ob die Thrombozytopenie als alleiniges Kriterium ausreicht, um eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs auszulösen.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Die Definition des Endpunktes setzt sich aus einem Laborbefund (Thrombozytopenie) und einer klinischen Entscheidung (Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustausches) zusammen. Zur Thrombozytopenie ist im Herstellerdossier keine wissenschaftliche Diskussion zur Validität dieses Laborparametes als Surrogat für patientenrelevante Ereignisse erkennbar. Der pU beschreibt die Betroffenen als „nicht mehr krankheitsfrei“ und dass daher „eine erneute Hospitalisierung einschließlich Plasmaaustausch erforderlich ist“. Es erscheint plausibel, dass Menschen bei denen ein täglicher Plasmaaustausch notwendig wird, schwer erkrankt sind und dass eine Hospitalisierung notwendig wird. Als mögliche Symptome beschreibt der pU an anderer Stelle im Herstellerdossier „neurologische Auffälligkeiten ... entweder schwerwiegend (z. B. Koma, fokale Anomalien, Schlaganfall oder Krampfanfälle) oder schwach (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrung)“, „kardiologische Symptome wie arterielle Hypertonie“, „Nierenfunktionsstörungen“, „Symptome des Verdauungsapparates (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen)“, „unspezifische Schwäche, Blutungen (z. B. Menorrhagie, Purpura, Ekchymose), und Fieber ...“ [11]. In der Studie HERCULES waren regelmäßige Bewertungen dieser Symptome vorgesehen und durchgeführt. Der Gesundheitszustand der Erkrankten zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustausches ist jedoch nicht systematisch aufgearbeitet und nicht statistisch ausgewertet. Auch der Aspekt der Hospitalisierung wird erfasst (siehe unten), aber nicht im Zusammenhang mit der Exazerbation ausgewertet. Abschließend werden die Ergebnisse zum Endpunkt dargestellt, seine Relevanz für die Erkrankten und für das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch zu diskutieren.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Rückfall
Operationalisierung	<p>Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl (siehe primärer Endpunkt in Tabelle 1 und Abschnitt 2.5.1), nach den ersten 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs, die eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: Tag 1 (Ausgangswert) bis zum Ende des täglichen Plasmaaustausches täglich, danach wöchentlich an Tag 8, 15, ... (± 1 Tag) bis Tag 30 am Ende • Nachbeobachtungsphase: erste Erhebung 7 Tage nach letzter Dosis, letzte Erhebung 28 Tage nach letzter Dosierung, jeweils ± 1 Tag <p>Personen, die für die Nachbeobachtung in der Studie verloren gehen, müssen nicht zu einer [geplanten] Abschlusserhebung zurückkehren. Bei einem frühen Austritt aus der Studie gibt es eine individuelle Abschlusserhebung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf <i>Basis der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Im Herstellerdossier gibt es außer der Definition keine Angaben zur Erhebung des <i>Rückfalls</i>. Ein Vorgehen analog der Erhebung für den Endpunkt <i>Exazerbation</i> ist naheliegend.</p> <p>Validität</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe Exazerbation <p>Patientenrelevanz</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe Exazerbation
Endpunkt	Thromboembolische Ereignisse
Operationalisierung	<p>Beispiele für schwerwiegende thromboembolische Ereignisse sind Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, Lungenembolie oder bestätigte tiefe Venenthrombose. Das Studienpersonal ist bei einem potenziellen schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis aufgefordert, zusätzliche Informationen zur Beurteilung durch ein verblindetes unabhängiges Komitee zur Verfügung zu stellen. Nur Ereignisse, die nach der Entscheidung dieses Komitees bestätigt wurden, werden für die Analyse verwendet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: Tag 1 (Ausgangswert) bis zum Ende des täglichen Plasmaaustausches täglich, danach wöchentlich an Tag 8, 15, ... (± 1 Tag) bis Tag 30 am Ende • Nachbeobachtungsphase: erste Erhebung 7 Tage nach letzter Dosis, letzte Erhebung 28 Tage nach letzter Dosierung, jeweils ± 1 Tag <p>Personen, die für die Nachbeobachtung in der Studie verloren gehen, müssen nicht zu einer [geplanten] Abschlusserhebung zurückkehren. Bei einem frühen Austritt aus der Studie gibt es eine individuelle Abschlusserhebung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf <i>Basis der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung Für eine nachvollziehbare Operationalisierung fehlt die Definition von „schwerwiegend“ und es fehlen Angaben zum Auftrag des Bewertungskomitees und welche Informationen es zur Verfügung gestellt bekommt. Unklar ist zudem die Reduktion auf die Beispiele „Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, Lungenembolie oder bestätigte tiefe Venenthrombose“.</p> <p>Validität Im Hintergrundtext zum Endpunkt im Modul 4 der Herstellerdossiers ist angegeben, dass dem Komitee Informationen wie „z B. Beginn und Dauer von Symptomen, körperliche Untersuchungsergebnisse, Berichte über Magnetresonanztherapie und/oder Computertomographie-Scans, EKGs, Laborresultate, Lungenventilations-/Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschall“ bereitgestellt werden. Die Unklarheit darüber, welche Ereignisse in den Endpunkt einfließen, und die fehlende Standardisierung stellt dennoch die Validität des Endpunktes in Frage.</p> <p>Patientenrelevanz Es erscheint plausibel, dass das Auftreten schwerwiegender thromboembolischer Ereignisse den Gesundheitszustand der Betroffenen so schwer verschlechtert, dass eine Behandlung im Krankenhaus notwendig wird. Diese Situation ist über die Definition des Endpunktes jedoch nicht eindeutig abgebildet (siehe auch Diskussion zum Endpunkt Exazerbation). Abschließend werden die Ergebnisse zum Endpunkt dargestellt, seine Relevanz für die Erkrankten und für das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch zu diskutieren.</p>
Endpunkt	Hospitalisierung
Operationalisierung	<p>Hospitalisierung einer Patientin oder eines Patienten aufgrund einer aTTP Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung. Folgende Informationen über den Krankenhausaufenthalt sind zu sammeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Aufnahme und Entlassung des Krankenhausaufenthaltes • Datum der Aufnahme und Entlassung auf die Intensivstation (falls zutreffend) • Datum der Diagnose <p>Erhebungszeitpunkte Die Auswertung erfolgte auf Basis <i>der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist teilweise nachvollziehbar beschrieben. Unklar ist die Abgrenzung des Endpunktes von der Hospitalisierung wegen Exazerbationen und Rückfällen, um Doppelzählungen zu vermeiden.</p> <p>Validität Die fehlende Standardisierung stellt die Validität des Endpunktes in Frage. Insbesondere fehlen Kriterien für die Einweisung, die sich in den verschiedenen Gesundheitssystemen der Studienländer unterscheiden können (siehe auch 2.5.4).</p> <p>Patientenrelevanz Wenn der Gesundheitszustand der Betroffenen so schwer verschlechtert ist, dass eine Behandlung im Krankenhaus notwendig wird, ist entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ durch dessen Vermeidung erfüllt. Im</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Herstellerdossier konnte jedoch keine Diskussion zur Übertragbarkeit der möglichen internationalen und regionalen Unterschiede auf den deutschen Versorgungskontext identifiziert werden. Abschließend werden die Ergebnisse zum Endpunkt dargestellt, seine Relevanz für die Erkrankten und für das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch zu diskutieren.</p>
Endpunkt	Tage auf der Intensivstation
Operationalisierung	<p>Intensivstationsaufenthalt einer Patientin oder eines Patienten aufgrund einer aTTP Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung.</p> <p>Folgende Informationen über den Krankenhausaufenthalt sind zu sammeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum der Aufnahme und Entlassung des Krankenhausaufenthaltes • Datum der Aufnahme und Entlassung auf die Intensivstation (falls zutreffend) • Datum der Diagnose <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf <i>Basis der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe Hospitalisierung <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <ul style="list-style-type: none"> • siehe Hospitalisierung
Endpunkt	Neurologische Symptome
Operationalisierung	<p>Der neurologische Status der Erkrankten wird mit Hilfe der Glasgow Coma Scale (GCS) oder durch neurologische Untersuchungen (primär körperliche Untersuchung und je nach Versorgungsstandard: Elektroenzephalogramm [EEG], Kernspintomographie [MRT], ...) bewertet. Das Vorhandensein (ja oder nein) einschließlich der Schwere folgender Ereignisse wird beobachtet und dokumentiert: Koma, Stupor, Anfälle, Desorientierung/Konfusion, Hemiparese/Lähmung, Fokusdefizit, Unruhe und Dysarthrie. Wenn Koma oder Stupor diagnostiziert werden, muss die GCS angewendet werden. Das Studienpersonal wird zusätzlich einordnen, ob die beobachtete Anomalie als klinisch bedeutsames TTP-Ereignis zu betrachten ist.</p> <p>Die GCS ist eine neurologische Skala zur Messung des Bewusstseinszustands der Betroffenen. Die besten Ergebnisse beim Augenöffnen und bei verbaler Kommunikation sowie bei motorischen Reaktionen werden entsprechend der Skala bewertet. Die einzelnen Punkte werden zu einem Endergebnis von 3 bis 15 addiert. Ein Koma-Wert von 13 oder höher korreliert mit einer leichten Hirnverletzung, 9 bis 12 ist eine mittlere Verletzung und 8 oder weniger eine schwere Hirnverletzung. [13]</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Zur Evaluation für den Einschluss in die Studie wird die GCS innerhalb von 2 Stunden vor der Randomisierung verwendet. Im Verlauf der Studie erfolgen neurologische Untersuchungen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: Tag 1 (Ausgangswert) bis zum Ende des täglichen Plasmaaustausches täglich, danach an Tag 1 (\pm 1 Tag) und Tag 30 am Ende • Nachbeobachtungsphase: erste Erhebung 7 Tage nach letzter Dosis, letzte Erhebung 28 Tage nach letzter Dosierung, jeweils \pm 1 Tag <p>Personen, die für die Nachbeobachtung in der Studie verloren gehen, müssen nicht zu einer [geplanten] Abschlusserhebung zurückkehren. Bei einem frühen Austritt aus der Studie gibt es eine individuelle Abschlusserhebung.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	Die Auswertung erfolgte auf Basis <i>der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i> .
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Unklar bleiben Entscheidungskriterien und eine Definition für die Feststellung des „klinisch bedeutsamen aTTP-Ereignisses“.</p> <p>Validität Die Glasgow Coma Scale (CGS) ist ein bewährtes Bewertungsschema in Notfall- und Intensivmedizinischen Einsatzbereichen. Sie gilt als validiertes Instrument. Über eine standardisierte Durchführung der neurologischen Untersuchung gibt es keine Informationen, sodass die Validität nicht abschließend bewertet werden kann.</p> <p>Patientenrelevanz Es erscheint plausibel, dass das Auftreten neurologischer Symptome den Gesundheitszustand der Betroffenen verschlechtert, sodass entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ durch deren Vermeidung erfüllt ist.</p>
Endpunkt	Kognitive Beeinträchtigungen
Operationalisierung	<p>Der kognitive Zustand der Erkrankten wird mit Hilfe des „Standardized mini mental state examination“ (SMMSE) bewertet. Die SMMSE kann zur Beobachtung kognitiver Beeinträchtigungen, zur Abschätzung der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung zu einem bestimmten Zeitpunkt und zur Verfolgung des Verlaufs der kognitiven Veränderungen bei einem Individuum im Laufe der Zeit verwendet werden. Sie misst verschiedene Bereiche kognitiver Funktionen, darunter die Orientierung an Zeit und Ort, Registrierung, Konzentration, Kurzzeitgedächtnis, Benennung vertrauter Gegenstände, Wiederholung eines gemeinsamen Ausdrucks und die Fähigkeit, schriftliche Anweisungen zu lesen und zu befolgen (einen Satz schreiben, ein Diagramm erstellen und einem dreistufigen verbalen Befehl folgen). Das Instrument mit 30 Fragen kann in etwa 10 Minuten abgeschlossen werden. Werte zwischen 26-30 gelten in der Allgemeinbevölkerung als normal; Betroffene mit Werten zwischen 20-25 können eine leichte kognitive Beeinträchtigung aufweisen; diejenigen, die zwischen 10-20 Punkte erreichen, haben eine moderate kognitive Beeinträchtigung; Werte zwischen 0-9 bedeuten eine schwere kognitive Beeinträchtigung. Alter und Bildungsstand haben Einfluss auf die Ergebnisse. Daher wird der Normalwert um Schulabschluss und Alter korrigiert (patientenindividuelle Normen auf Basis von Alter und Bildungsniveau stehen zur Verfügung). [8] Wenn die Testperson aufgrund einer körperlichen Behinderung (wie Blindheit) nicht in der Lage ist, die SMMSE abzuschließen, wird der Wert der nicht zu beantwortenden Fragen von 30 abgezogen und die resultierende Zahl als Nenner für die Testergebnisse verwendet. Wird ein Nenner von weniger als 30 verwendet, sollte die Art der körperlichen Behinderung auf dem Formular angegeben werden. Wenn eine Person bewusstlos ist, ist die Punktzahl 0/30.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsphase: Tag 1 (Ausgangswert) bis zum Ende des täglichen Plasmaaustausches täglich, danach an Tag 1 (\pm 1 Tag) und Tag 30 am Ende

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtungsphase: erste Erhebung 7 Tage nach letzter Dosis, letzte Erhebung 28 Tage nach letzter Dosierung, jeweils ± 1 Tag <p>Personen, die für die Nachbeobachtung in der Studie verloren gehen, müssen nicht zu einer [geplanten] Abschlusserhebung zurückkehren. Bei einem frühen Austritt aus der Studie gibt es eine individuelle Abschlusserhebung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis <i>der ITT-Population [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität Die SMMSE gilt als validiertes Instrument zur Untersuchung des kognitiven und mentalen Zustandes von Testpersonen. Es fehlen jedoch Hinweise zur standardisierten Anwendung und damit standardisierten Erhebung und Erfassung. Insbesondere ist bei der Vielzahl an beteiligten Zentren und Ländern die jeweilige interkulturelle Validität des Instruments zu gewährleisten.</p> <p>Patientenrelevanz Es erscheint plausibel, dass das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen den Gesundheitszustand der Betroffenen verschlechtert, sodass entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ durch deren Vermeidung erfüllt ist.</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<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 UE wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert. 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 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> <p>Erhebungszeitpunkte Die Auswertung erfolgte auf Basis <i>der Sicherheitspopulation [für den Datenschnitt 9. Februar 2018]</i>.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist teilweise nachvollziehbar beschrieben. Verschiedene Schweregrade (mild, moderat, schwer) sind im Studienprotokoll definiert. Eine Definition für „schwerwiegend“ gibt es dort auch. Es fehlt die Festlegung welche Art von UEs von besonderem Interesse sind.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Validität Die standardisierte Erfassung nach MedDRA und die Orientierung an den CTCAE v4.0 für die Schweregrade unterstützt die Validität der erhobenen Daten.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM -NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- aTTP-bezogene Mortalität
- Thromboembolische Ereignisse
- Hospitalisierung
- Tage auf der Intensivstation
- Neurologische Symptome
- Kognitive Beeinträchtigungen und
- unerwünschte Ereignisse

Die Endpunkte Ansprechen, Exazerbation und Rückfall werden in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 7. Gesamtmortalität, Hospitalisierung, Tage auf der Intensivstation und unerwünschte Ereignisse werden während des gesamten Studienzeitraumes erfasst.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie HERCULES

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Täglicher PA						30 Tage nach letztem täglichem PA					Termin für vorzeitiges Studienende ¹⁾	Nachbeobachtung	
	Ausgangswert	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Täglich von Tag 5 bis zum Ende des täglichen Wöchentlich an Tag 8, 15 ... (± 1 Tag)	Woche 1 Tag 1 (1 Tag nach letztem täglichem PA)	Woche 2 Tag 8 (8 Tage nach letztem täglichem PA)	Woche 3 Tag 1 (15 Tage nach letztem täglichem PA)	Woche 4 Tag 22 (22 Tage nach letztem täglichem PA)	Woche 5 Tag 30 Ende der 30-Tage nach täglichem PA Phase	Erster Nachbeobachtungstermin 7 Tage nach der letzten Dosis		Finaler Nachbeobachtungstermin 28 Tage nach der letzten Dosis	
Ansprechen ²⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
aTTP-bezogene Mortalität	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Exazerbation ³⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Rückfall ³⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Thromboembolische Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Neurologische Symptome	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x
Kognitive Beeinträchtigungen	x	x	x	x	x	x	x				x	x	x	x

¹⁾ Personen, die für die Nachbeobachtung in der Studie verloren gehen, müssen nicht zu einer [geplanten] Abschlusserhebung zurückkehren. Bei einem frühen Austritt aus der Studie gibt es eine individuelle Abschlusserhebung.

²⁾ Primärer Endpunkt der Studie wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Patientenrelevanz der Endpunkte ist unklar. Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie HERCULES

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
HERCULES	ja	ja	ja	ja	Nein	nein	niedrig

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie HERCULES

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Ansprechen ¹⁾	ja	ja	nein	nein	niedrig
Gesamtmortalität	ja	ja	nein	nein	niedrig
aTTP-bezogene Mortalität	ja	ja	nein	nein	niedrig
Exazerbation	ja	ja	nein	ja ²⁾	hoch
Rückfall	ja	ja	nein	ja ²⁾	hoch
Thromboembolische Ereignisse	ja	ja	nein	ja ³⁾	niedrig
Hospitalisierung	ja	ja	nein	ja ³⁾	niedrig
Tage auf der Intensivstation	ja	ja	nein	ja ³⁾	niedrig
Neurologische Symptome	ja	ja	nein	nein	niedrig
Kognitive Beeinträchtigungen	ja	ja	nein	ja ²⁾	hoch
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	nein	nein	niedrig

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Operationalisierung und Validität nicht nachvollziehbar abgebildet.

³⁾ Operationalisierung und Validität teilweise nachvollziehbar abgebildet.

2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die Methoden zu jenen Endpunkten Analysen abgebildet, die Endpunkte betreffen, die in dieser Nutzenbewertung dargestellt und/oder berücksichtigt werden.

Die primäre Hypothese der Studie **HERCULES** ist die Überlegenheit von Caplacizumab im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Zeit bis zur Ansprechen (anfängliche Thrombozytenzahl mindestens 150 000 pro Mikroliter mit anschließendem Stopp des täglichen PE innerhalb von 5 Tagen).

Die erforderliche Stichprobengröße wurde berechnet, um eine Aussagekraft von mindestens 80 Prozent zu erreichen. Unter Verwendung eines zweiseitigen Log-Rank-Tests bei einem Signifikanzniveau von 5 Prozent sollte eine signifikante Verringerung der Zeit bis zum Erreichen einer definierten Thrombozytenzahl ermitteln werden können. Als Rekrutierungsphase wurden 2,5 Jahre und als Zeit bis zum Ereignis wurden 45 Tage angesetzt. Im Caplacizumabarm wurde eine geschätzte Verringerung der Zeit bis zum Ansprechen von 40 Prozent angenommen. Mit einer mittleren Ansprechzeit von 7 Tagen unter Placebo würde dies einer medianen Ansprechzeit im von 4,2 Tagen unter Caplacizumab entsprechen. Bei den Berechnungen wurde zusätzlich eine erwartete Abbruchrate von 10 Prozent in den ersten 10 Tagen nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments berücksichtigt. Basierend auf diesen Annahmen ergab sich eine Stichprobengröße von 132 Probanden (121 Ereignisse). Diese Stichprobengröße ergab ebenfalls eine Aussagekraft von etwa 83 Prozent für eine 20 prozentige Reduktion des ersten sekundären Studienendpunkts (Anteil der Personen mit TTP-bezogenem Tod, einem Wiederauftreten von TTP oder mindestens einem behandlungsbedingtem großen thromboembolischen Ereignis während der Behandlungszeit der Studie einschließlich Verlängerungen). Verwendet wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit einer großen Stichprobenäherung und ein Signifikanzniveau von 5 Prozent. Dabei wurde eine Inzidenz von 30 Prozent unter Placebo und 10 Prozent unter Caplacizumab angenommen.

Folgende Analysepopulationen wurden für die verschiedenen Untersuchungen verwendet:

- Intent-to-treat(ITT)-Population:
 - Alle randomisierten Personen. Die ITT-Population wird für allgemeine Ergebnisse und für die primäre Analyse verwendet.
- Modifizierte Intent-to-treat(mITT)-Population:
 - Alle randomisierten Personen, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben, wie randomisiert. Die mITT-Population wird für ausgewählte (Sensitivitäts-) Analysen verwendet.
- Per-protocol(PP)-Population:
 - Die PP-Population ist eine Teilpopulation der ITT-Population, ausgenommen sind Personen mit schwerwiegenden Protokollverletzungen.
- Sicherheitspopulation:
 - Alle randomisierten Personen, die mindestens einmal die Studienmedikation erhalten haben, wie behandelt. Die Sicherheitspopulation wird für Sicherheitsanalysen, PK, PD, Krankheitsmarker und Immunogenitätsdaten verwendet.

- Open-label(OL)-Caplacizumab-Population:
 - Alle Personen die mindestens einmal die Studienmedikation als Open-label-Medikation erhalten haben. Die OL-Caplacizumab-Population wird in den Fällen verwendet, in denen eine separate Analyse der Daten aus der Open-label-Phase durchgeführt wird.

Primäre Analyse:

Der Vergleich erfolgt mit einem zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Test auf der Grundlage einer Kaplan-Meier(KM)-Analyse unter Berücksichtigung des Schweregrads der neurologischen Beteiligung (gemäß Randomisierung). Eine Zensierung erfolgt, wenn das Ansprechen innerhalb von 45 Tagen nach der ersten Intervention nicht erreicht wird. Diese Analyse wird in der ITT-Population durchgeführt. Als Sensitivitätsanalysen werden zum einen die mITT- und PP-Populationen eingesetzt. Zum anderen wird die Analyse ohne die Anforderung, den PA nach Erreichen der Thrombozytenzahl zu stoppen, durchgeführt. 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 Thrombozytenzahl ansprechen nach Behandlungsgruppe mit assoziierten 95% KIs sowie die Anzahl von Ereignissen und die Anzahl der zensierten („censored“) Beobachtungen. Diese Zusammenfassung wird sowohl nach Stratifizierungskategorie als auch insgesamt dargestellt.

Sekundäre Zielkriterien:

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).

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):

1. Anteil der Personen mit TTP-bedingtem Tod, einem Rezidiv von TTP oder mindestens einem behandlungsbedingten schweren thromboembolischen Ereignis 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:
 - TTP-bedingter Tod
 - TTP-Rezidiv definiert als Exazerbation oder Rückfall (als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert)
 - schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis

2. Anteil der Personen 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.

Fehlende Werte werden unter Verwendung der Mehrfachimputation (Markov Chain Monte Carlo) durch gemittelte simulierte Parameterwerte berechnet. Teilnehmende, die vor Tag 5 von der Studie geschlossen waren, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Zusätzlich zu den konfirmatorischen statistischen Tests werden standardisiert zusammenfassende Statistiken für alle wichtigen sekundären Endpunkte bereitgestellt. Alle Analysen werden in der modifizierten ITT (mITT)-Population durchgeführt.

Subgruppenanalysen

Für die geplanten Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 1) wurden Kategorien für die Schwere der Erkrankung festgelegt. Diese wurde zu Studienbeginn anhand des französischen Schweregrads [3] einer schweren neurologischen Beteiligung (wie Koma, Anfälle, fokales Defizit) [10] oder einer kardialen Beteiligung (basierend auf cTnl) [4] beurteilt. Alle drei Faktoren konnten unabhängig voneinander mit schlechteren Ergebnissen und höherer Mortalität in Verbindung gebracht werden. Der französische Schweregrad ist ein diskreter Wert von 0 bis 4, der die Bewertung von drei Parametern einschließt:

- Zerebrale Beteiligung: ja = 1; nein = 0;
- LDH: $>10 \times \text{ULN}$ = 1; $\leq 10 \times \text{ULN}$ = 0,
- Alter: >60 Jahre = 2; >40 und ≤ 60 Jahre = 1; ≤ 40 Jahre = 0.

In der Studie wurde die sehr schwere Erkrankung zu Studienbeginn als französischer Schweregrad mindestens 3 Punkten oder schwere neurologische Beteiligung oder kardiale Beteiligung (cTnl $> 2,5 \times \text{ULN}$) definiert.

Post hoc durchgeführte Analysen:

Im Studienbericht zur Studie **HERCULES** werden elf Analysen als post hoc angegeben. Davon betreffen die folgenden für diese Nutzenbewertung relevante Endpunkte:

- Alle antithrombotischen Therapien wurden zusätzlich nach ATC Level 4 Klasse zusammengefasst.
- Die Analyse zu behandlungsbedingt auftretenden größeren thromboembolischen Ereignissen wurde anhand Bewertungskategorie statt nach „Preferred Term“ wiederholt.
- Zusätzlich zur kombinierten Analyse zu behandlungsbedingten klinisch signifikanten TTP-Ereignissen wurden die einzelnen Ereigniskomponenten berücksichtigt.
- Zusätzliche Subgruppenanalysen nach Vorangegangene TTP Episode(n): initial/rezidivierend und Ausgangswert der ADAMTS13 Aktivität: $< 10\%$ / $\geq 10\%$ wurden den sekundären Analysen ergänzt.
- Eine Abbildung, die einen Überblick über die häufigsten TEAEs (mindestens 5% in einer Behandlungsgruppe oder bei der Gesamtpopulation), die in der doppelblinden Behandlungsperiode gemeldet wurden, gibt, wurde erstellt. Der Anteil der Ereignisse in jeder

Behandlungsgruppe, das relative Risiko und das damit verbundene 95% Konfidenzintervall (dargestellt auf einer logarithmischen Skala) werden angezeigt und sortiert nach dem relativen Risiko.

- Blutungsereignisse in der Sicherheitspopulation wurden zusätzlich nach Schweregrad analysiert und ergänzend zu System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) auch nach Schweregrad unterschieden abgebildet.
- Ein Rückfallrisiko für die Dauer der gesamten Studie wurde via logistischer Regression berechnet. Im Modell mit erster Exazerbation/erstem Rückfall nach Ende des täglichen PA als abhängiger Variable sind
 - die Behandlung (Caplacizumab, Placebo)
 - die ADAMTS13-Aktivität zu Beginn der Behandlung nach Ende der täglichen PA ($\geq 10\%$, $< 10\%$)
 - die relative normalisierte Dosis der Kortikosteroide (mg Prednisolon/kg/Tag) in dieser Behandlungsphase und
 - die Startkategorie von Rituximab (keine, vor/während des täglichen PA, nach täglichem PA und Nachbeobachtung)

als unabhängige Variablen eingeflossen. In die Analysepopulation waren nur Personen eingeschlossen, die die Behandlungsphase nach täglichem PA begonnen hatten.

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer mehrere Post-hoc-Analysen durch:

- Schätzung von relativen Risiken und Risikounterschieden für binäre Daten, einschließlich 95% Konfidenzintervallen und p-Werten
- Bestimmung von 95% Konfidenzintervallen für die wichtigsten Wirksamkeitsparameter
- Hedges'g-Analyse für den Gruppenvergleich der Dauer der Hospitalisierung und Tage auf der Intensivstation

Relative Risiken und Risikounterschiede werden mit Chi-Quadrat getestet und mit dem Mittelwert, 95% Konfidenzintervallen und dem asymptotischen p-Wert dargestellt. Bei Nullwerten in einer Behandlungsgruppe wird das Peto Odds Ratio berechnet.

Wegen der fehlenden Zulassung von Rituximab für eine Behandlung von Menschen mit aTTP wurden zusätzliche Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Teilnehmenden, die Rituximab erhielten, durchgeführt. Untersucht wurden die Endpunkte Mortalität, Wiederauftreten der Erkrankung und thromboembolische Ereignisse.

Weiterhin wurden Sensitivitätsanalysen der Hospitalisierung der Tage auf der Intensivstation durchgeführt, an denen US-amerikanische und türkische Studienorte ausgeschlossen wurden. Da sowohl das Gesundheitssystem als auch die damit verbundene Verweildauer möglicherweise nicht mit dem deutschen Umfeld vergleichbar sind. Dazu wurden folgende Populationen definiert und unabhängig voneinander analysiert:

- Bevölkerung/Szenario A: ITT-Population ohne Erkrankte, die an US-Zentren rekrutiert wurden (ITT ohne US-Zentren).
- Bevölkerung/Szenario B: ITT- Population ohne Erkrankte, die an US-amerikanischen und türkischen Zentren rekrutiert wurden (ITT ohne US-amerikanische und türkische Zentren).

Erweiterte Analysen zur Sicherheit betreffen die Auflistung der UE nach Schweregrad und zusätzliche Effektschätzer für Gruppenvergleiche.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse sowohl der primäre als auch der bewertungsrelevanten Endpunkte aus der Studie **HERCULES** in den Tabellen dargestellt.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zum Studienabschluss der Studie HERCULES

HERCULES	Caplacizumab	Placebo
gesamte Studie		
für den Studieneinschluss evaluiert n (%)		
abgeschlossen n (%)	72 (100)	73 (100)
abgebrochen n (%)	58 (80,6)	50 (68,5)
aufgrund von UE n (%)	14 (19,4)	23 (31,5)
ärztliche Entscheidung n (%)	6 (8,3)	5 (8,6)
Lost to Follow-up n (%)	2 (2,8)	4 (5,5)
Nichteinhalten der Studienmedikation n (%)	0	1 (1,4)
Tod n (%)	0	1 (1,4)
Protokollverletzung n (%)	1 (1,4)	3 (4,1)
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	4 (5,6)	5 (6,8)
durch gesetzliche Vertretung n (%)	0	1 (1,4)
sonstige Gründe n (%)	1 (1,4)	3 (4,1)
Anzahl der Tage in der Studie		
Mittelwert (SD)	65,2 (19,82)	62,3 (25,61)
Median (min; max)	65,0 (2; 98)	65,0 (6; 110)
doppelblinde Behandlungsphase der Studie		
behandelt n (%) ¹⁾		
abgeschlossen n (%)	71 (99)	73 (100)
30 Tage nach Ende des täglichen PA abgeschlossen n (%) ¹⁾	68 (95,8)	65 (89,0)
Mindestens 1 Woche doppelblinde Behandlungsverlängerung n (%)	60 (83,3)	33 (45,2)
1 Woche doppelblinde Behandlungsverlängerung n (%)	20 (27,8)	5 (6,8)
2 Wochen doppelblinde Behandlungsverlängerung n (%)	2 (2,8)	1 (1,4)
3 Wochen doppelblinde Behandlungsverlängerung n (%)	4 (5,6)	0
4 Wochen doppelblinde Behandlungsverlängerung n (%)	5 (6,9)	1 (1,4)
abgebrochen n (%)	9 (12,5)	3 (4,1)
aufgrund von UE n (%)	3 (4,2)	8 (11,0)
Tod n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)
Protokollverletzung n (%)	0	3 (4,1)
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	2 (2,8)	2 (2,7)
durch gesetzliche Vertretung n (%)	0	1 (1,4)
sonstige Gründe n (%)	0	1 (1,4)
Anzahl der Tage mit täglichem PA		
Mittelwert (SD)	5,6 (4,08)	6,8 (3,92)
Median (min; max)	5,0 (2; 35)	5,0 (3; 23)

HERCULES	Caplacizumab	Placebo
Anzahl der Tage nach täglichem PA Mittelwert (SD) Median (min; max)	35,3 (12,38) 30,0 (5; 61)	21,5 (14,42) 27,5 (3; 58)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	35 (1; 65)	23 (2; 66)
Open-label-Phase der Studie		
behandelt n (%) ¹⁾	2 (3)	26 (36)
abgeschlossen n (%)	2 (100)	22 (84,6)
abgebrochen n (%)	0	4 (15,4)
Lost to Follow-up n (%)	0	1 (3,8)
Nichteinhalten der Studienmedikation n (%)	0	1 (3,8)
Entzug der Einverständniserklärung n (%)	0	2 (7,7)
Anzahl der Tage mit täglichem PA Mittelwert (SD) Median (min; max)	7,5 (2,12) 7,5 (6; 9)	7,5 (4,84) 6,0 (2; 27)
Anzahl der Tage nach täglichem PA Mittelwert (SD) Median (min; max)	28,5 (2,12) 28,5 (27; 30)	35,6 (14,35) 30,0 (8; 59)
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	34,5 (30; 39)	36,5 (3; 65)

¹⁾ Der Anteil in Prozent bezieht sich auf 72 Erkrankte gemäß ITT-Population.

Insgesamt wurden 145 Personen randomisiert (ITT-Population), 72 zur Behandlung mit Caplacizumab und 73 zu Placebo. 71 Erkrankte in der Caplacizumabgruppe und 73 in der Placebogruppe erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments und wurden in die Safety Population und in die mITT-Population aufgenommen. Eine Person, die zu Caplacizumab randomisiert wurde, zog die Einverständniserklärung vor der ersten Dosis zurück.

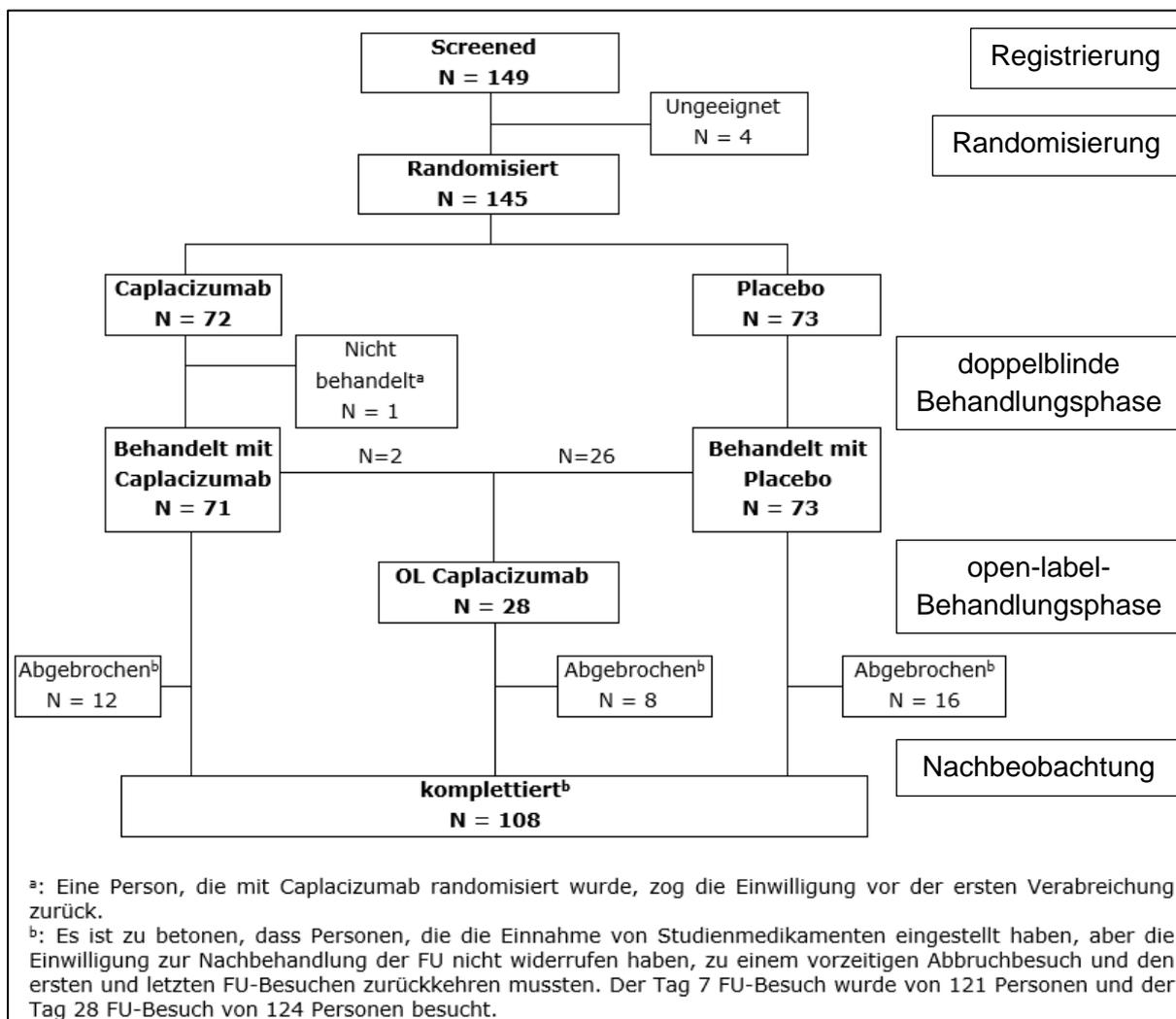


Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie HERCULES (Quelle: weiterentwickelte Abbildung 4-9 aus Modul 4 des Herstellerdossiers)

Die verschiedenen Analysepopulationen der Studie **HERCULES**, die für die Nutzenbewertung relevant sind, verteilen sich wie folgt auf die Behandlungsgruppen:

Tabelle 11: relevante Analysepopulationen der Studie HERCULES

Name der Population ¹⁾	Caplacizumab n (%)	Placebo n (%)	gesamt n (%)
alle rekrutierten Personen			149
Intent to treat (ITT)	72 (100)	73 (100)	145 (100)
Sicherheit	71 (98,6)	73 (100)	144 (99,3)
open label Caplacizumab (OL)	2 (2,8)	26 (35,6)	28 (19,3)

¹⁾ Definitionen finden sich im Abschnitt 2.5.4.

Relevante Eigenschaften der gesamten Studienpopulation der Studie **HERCULES** und die Verteilung auf die Behandlungsarme sind in der Tabelle 12 abgebildet.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HERCULES

HERCULES	Caplacizumab (n = 72)	Placebo (n = 73)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	44,9 (13,46)	47,3 (14,07)
Median (min; max)	44,0 (18; 77)	45,0 (21; 79)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	23 (31,9)	22 (30,1)
weiblich	49 (68,1)	51 (69,9)
<i>Ethnie (genetisch) n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	47 (68,1)	50 (78,1)
afroamerikanisch/schwarz	15 (21,7)	13 (20,3)
asiatisch	4 (5,8)	0
fernöstlich-Orientalisch	1 (1,4)	0
asiatisch-Indisch	3 (4,3)	0
hawaiianisch oder anders pazifisch	1 (1,4)	0
sonstige ¹⁾	2 (2,9)	1 (1,6)
keine Angabe ²⁾	3 (4,2 ³⁾)	9 (12,3 ³⁾)
<i>Schwere der Erkrankung⁴⁾ n (%)</i>		
sehr schwerwiegend	30 (41,7)	25 (34,2)
weniger schwerwiegend	42 (58,3)	48 (65,8)
<i>ADAMTS13-Aktivität n (%)</i>		
< 10%	58 (81,7)	65 (90,3)
≥ 10%	13 (18,3)	7 (9,7)
keine Angabe	1 (1,4 ³⁾)	1 (1,4 ³⁾)
<i>Thrombozyten (Zellen pro Mikroliter⁵⁾)</i>		
n ⁵⁾	70	72
Mittelwert (SD)	32 000 (27 190)	39 100 (29 130)
Median (min; max)	24 000 (3 000; 119 000)	25 500 (9 000 133 000)
<i>Lactatdehydrogenase (LDH) U/L</i>		
n ⁵⁾	66	66
Mittelwert (SD)	612,9 (445,45)	517,4 (457,38)
Median (min; max)	449,5 (120; 2525)	403,0 (151; 3343)
<i>Serumkreatinin µmol/L</i>		
n ⁵⁾	66	66
Mittelwert (SD)	100,015 (99,9434)	102,030 (70,6695)
Median (min; max)	77,000 (35,00; 717,00)	82,500 (52,00; 482,00)
<i>SMMSE Gesamtwert⁶⁾</i>		
n ⁵⁾	62	61
Mittelwert (SD)	24,8 (8,88)	25,3 (6,32)
Median (min; max)	28,0 (0; 30)	27,0 (0; 30)

HERCULES	Caplacizumab (n = 72)	Placebo (n =73)
GCS-Wert ⁷⁾ n (%)		
≤ 12	6 (8,5)	5 (6,9)
13 – 15	65 (91,5)	67 (93,1)
Keine Angabe	1	1
<i>Thromboembolische Ereignisse in der Anamnese n (%)</i>	9 (12,5)	16 (21,9)

¹⁾ Die Ethnie von zwei philippinischen Personen (je eine pro Arm) und einer arabischen Person (im Interventionsarm) wurde im Formular als „sonstige“ eingetragen.

²⁾ fehlt aufgrund von "nicht fragen dürfen"

³⁾ Eigene Berechnungen der Prozentzahl, im Original sind keine angegeben.

⁴⁾ Die Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn wurde anhand des französischen Schweregrads, schwerer neurologischer Beteiligung (wie Koma, Anfälle, fokales Defizit) oder kardialer Beteiligung (basierend auf cTnI) beurteilt.

⁵⁾ Eigene Umrechnung der Einheit zur besseren Interpretation, im Original sind 10⁹ pro Liter angegeben.

⁶⁾ Nur angegeben, wenn abweichend von Gesamtzahl in der Gruppe.

⁷⁾ Werte zwischen 26-30 gelten in der Allgemeinbevölkerung als normal; Betroffene mit Werten zwischen 20-25 können eine leichte kognitive Beeinträchtigung aufweisen; diejenigen, die zwischen 10-20 Punkte erreichen, haben eine moderate kognitive Beeinträchtigung; Werte zwischen 0-9 bedeuten eine schwere kognitive Beeinträchtigung.

⁸⁾ Ein Koma-Wert von 13 oder höher korreliert mit einer leichten Hirnverletzung, 9 bis 12 ist eine mittlere Verletzung und 8 oder weniger eine schwere Hirnverletzung. Die Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow Coma Scale [GCS]: maximal 12 vs. 13 bis 15).

Abkürzungen: ADAMTS13 - A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats 13; cTnI - Herztroponin I; GCS – Glasgow Coma Scale; min - Minimum; max - Maximum; SD - standard deviation; SMMSE - Standardized mini mental state examination

Über die Immunsuppression und andere erlaubte Begleitmedikationen im Verlauf der gesamten Studie gibt die Tabelle 13 Auskunft.

Tabelle 13: Begleitende Therapien in der Gesamtstudienzeit der Studie HERCULES

HERCULES	Caplacizumab (n = 72)	Placebo (n =73)
<i>Begleitende Therapie in der Gesamtstudienzeit n (%)</i>		
Immunsuppressiva	70 (97,2 ¹⁾)	71 (97,3 ¹⁾)
Kortikosteroide	69 (98,6 ²⁾)	71 (100 ²⁾)
Rituximab	28 (40,0 ²⁾)	35 (49,3 ²⁾)
sonstige (wie Mycophenol, Immunglobulintherapie, Splenektomie, Hydroxychloroquin, Bortezomib, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Immunapharese)	10 (14,3 ²⁾)	4 (5,6 ²⁾)
Nicht-Immunsuppressiva (Folsäure, Paracetamol, Kaliumchlorid, Kalziumglukonat, ASS, 25 weitere)	71 (98,6 ¹⁾)	72 (98,6 ¹⁾)
antithrombotische Medikamente	35 (48,6 ¹⁾)	42 (57,5 ¹⁾)
Heparine	22 (62,9 ²⁾)	31 (73,8 ²⁾)
Thrombozytenaggregationshemmer ohne Heparin	22 (62,9 ²⁾)	27 (64,3 ²⁾)
direkte Faktor Xa-Hemmer	3 (8,6 ²⁾)	1 (2,4 ²⁾)
Enzyme	0	2 (4,8 ²⁾)
Vitamin-K-Antagonisten	0	1 (2,4 ²⁾)
Transfusionen	20 (27,8 ¹⁾)	16 (21,9 ¹⁾)
Erythrozytenkonzentrat	16 (80,0 ²⁾)	14 (87,5 ²⁾)
Vollblut	4 (20,0 ²⁾)	2 (12,5 ²⁾)

¹⁾ eigene Berechnung für ITT-Population

²⁾ Anteil bezieht sich jeweils auf die Population, die jeweils Immunsuppressiva antithrombotische Medikamente oder Transfusionen bekommen haben.

2.6.2 Mortalität

Zur Endpunktkategorie Mortalität wurden in der Studie **HERCULES** die Gesamtzahl der Todesfälle und die Zahl der Todesfälle mit Bezug zur TTP erfasst und ausgewertet.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität in der ITT-Population der Studie **HERCULES**

HERCULES	Caplacizumab n = 72		Placebo n = 73	
doppelblinde Behandlungsphase	71 (99)		73 (100)	
<i>Anzahl der Verstorbenen n (%)</i> während des täglichen Plasmaaustausches	0		3 (4,1)	
nach dem täglichen Plasmaaustausch	0		0	
gesamt	0		3 (4,1)	
davon TTP-bezogener Tod	0		3 (4,1)	
<i>Peto Odds Ratio¹⁾</i>	0,13			
<i>95 % Konfidenzintervall</i>	0,01 bis 1,30			
<i>p-Wert</i>	0,083			
Open-label-Phase der Studie	28 (19)			
<i>Anzahl der Verstorbenen n (%)</i> während des täglichen Plasmaaustausches	0			
nach dem täglichen Plasmaaustausch	0			
gesamt	0			
gesamte Behandlungsphase	doppelblind n = 69	open label Caplacizumab n = 2	doppelblind n = 47	open label Caplacizumab n = 26
<i>Anzahl der Verstorbenen n (%)</i>	0	0	3 (6,4)	0
Nachbeobachtungsphase	n = 66	n = 2	n = 39	n = 22
<i>Anzahl der Verstorbenen n (%)</i>	1 ²⁾ (1,5)	0	0	0
gesamte Studie	n = 69	n = 2	n = 47	n = 26
<i>Anzahl der Verstorbenen n (%)</i>	1 (1,4)	0	3 (6,4)	0
<i>Relatives Risiko¹⁾</i>	0,34			
<i>95 % Konfidenzintervall</i>	0,04 bis 3,17			
<i>p-Wert</i>	0,342			

¹⁾ Aus Post-hoc-Analysen zum Vergleich Caplacizumab mit Placebo für die Nutzenbewertung durch den G-BA

²⁾ Dieser Tod wurde vom unabhängigen Bewertungskomitee als TTP-bezogen bewertet.

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Teilnehmenden, die Rituximab erhielten, waren in den Ergebnissen zur Wirksamkeit vergleichbar mit denen der gesamten Population. Die Anzahl der Verstorbenen unterscheidet sich in der Dauer der gesamten Studie nicht.

2.6.3 Morbidität

Zur Endpunktkategorie Morbidität wurden in der Studie **HERCULES** das Ansprechen, Rezidive, thromboembolische Ereignisse, Hospitalisierung, Behandlung auf der Intensivstation, neurologische Symptome und kognitiver Zustand erfasst und ausgewertet.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Ansprechen der ITT-Population der Studie **HERCULES**

HERCULES	Caplacizumab n = 72	Placebo n = 73
<i>Zeit bis zum Ansprechen in Tagen</i>		
Median (95% KI)	2,69 (1,89; 2,83)	2,88 (2,68; 3,56)
25% Perzentil (95% KI)	1,75 (1,65; 1,87)	1,94 (1,70; 2,64)
75% Perzentil (95% KI)	2,95 (2,85; 3,81)	4,50 (3,78; 7,79)
Anzahl der bewerteten Personen	71	73
Anzahl der zensierten Personen	5	7
Anzahl der Ereignisse	66	66
<i>stratifizierter Log-Rank-Test (p-Wert)</i>	0,0099	
<i>Hazard Ratio (95% KI)¹⁾</i>	1,55 (1,095 bis 2,195)	

¹⁾ Cox proportionales Hazard Modell mit Behandlungsgruppe und GCS-Kategorie als unabhängige Variablen, Hazard Ratio > 1 deutet auf Vorteil von Caplacizumab hin, Zeit bis zum Ereignis beginnt mit erster Verabreichung der Studienmedikation, Faktor für die Stratifizierung ist Glaskow Coma Scale (GCS)

Wegen fehlender Tests auf Interaktionen, der Unklarheiten zur Validität der Schweregradeinteilung und der fehlenden Patientenrelevanz des primären Endpunktes werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht abgebildet.

Tabelle 16: Ergebnisse zu Rezidiven (Exazerbationen und Rückfälle) der ITT-Population der Studie **HERCULES**

HERCULES	Caplacizumab n = 72	Placebo n = 73
doppelblinde Behandlungsphase	71 (99)	73 (100)
<i>Anzahl der Exazerbationen n (%)</i>	3 (4,2)	28 (38,4)
<i>Relatives Risiko¹⁾</i>	0,11	
<i>95 % Konfidenzintervall</i>	0,03 bis 0,34	
<i>p-Wert</i>	0,000	
Nachbeobachtungsphase	n = 66	n = 39²⁾
<i>Anzahl der Rückfälle n (%)</i>	6 (9,1)	0
gesamte Studie	n = 71	n = 73
<i>Anzahl der Rezidive n (%)</i>	9 (12,7)	28 (38,4)
<i>p-Wert³⁾</i>	0,0004	

¹⁾ Aus post-hoc-Analysen zum Vergleich Caplacizumab mit Placebo für die Nutzenbewertung durch den G-BA

²⁾ Anzahl aus den Angaben zum Endpunkt Mortalität übertragen.

³⁾ P-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test, zum Vergleich von Caplacizumab mit Placebo, adjustiert für GCS bei Einschluss in die Studie

In der Open-label-Phase trat unter den 28 Personen ein Rezidiv auf. Die betroffene Person war ursprünglich in den Caplacizumabarm randomisiert.

Wegen fehlender Tests auf Interaktionen und der fehlenden Diskussion sowohl zur Validität der Schweregradeinteilung als auch zur Validität des Schweregrades als Prognosefaktor werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nicht abgebildet.

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Teilnehmenden, die Rituximab erhielten, waren in den Ergebnissen zur Wirksamkeit vergleichbar mit denen der gesamten Population. Das Wiederauftreten der aTTP lag während der gesamten Studie bei 17 Fällen unter Placebo (34,7 Prozent) und 6 Fällen unter Caplacizumab (12,0 Prozent).

Tabelle 17. Ergebnisse zu thromboembolischen Ereignissen der ITT-Population der Studie HERCULES

HERCULES	Caplacizumab n = 72	Placebo n = 73
doppelblinde Behandlungsphase	71 (99)	73 (100)
<i>Anzahl der thromboembolischen Ereignisse n (%)</i>		
zerebrovaskulär ¹⁾	6 (8,5)	6 (8,2)
Myokardinfarkt	2 (2,8)	3 (4,1)
Lungenembolie	1 (1,4)	1 (1,4)
tiefe Venenthrombose (spontan) ²⁾	1 (1,4)	0
tiefe Venenthrombose (katheterassoziiert) ³⁾	2 (2,8)	1 (1,4)
	3 (4,2)	3 (4,1)
<i>Relatives Risiko⁴⁾</i>		1,01
<i>95 % Konfidenzintervall</i>		0,34 bis 3,00
<i>p-Wert</i>		0,980

¹⁾ enthält die PTs Hirninfarkt, embolischer Hirninfarkt, hämorrhagischer Hirninfarkt, zerebrale Mikroembolien und Schlaganfall mit hämorrhagischer Transformation

²⁾ enthält den PT tiefe Venenthrombose

³⁾ enthält die PTs intrakardialer Thrombus, tiefe Venenthrombose und Halsvenenthrombose

⁴⁾ Aus Post-hoc-Analysen zum Vergleich Caplacizumab mit Placebo für die Nutzenbewertung durch den G-BA

In der Open-label-Phase trat unter den 28 Personen ein thromboembolisches Ereignis auf. Die betroffene Person war ursprünglich in den Placeboarm randomisiert.

Wegen fehlender Tests auf Interaktionen und der fehlenden Diskussion sowohl zur Validität der Schweregradeinteilung als auch zur Validität des Schweregrades als Prognosefaktor werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nicht abgebildet.

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Teilnehmenden, die Rituximab erhielten, waren in den Ergebnissen zur Wirksamkeit vergleichbar mit denen der gesamten Population. Thromboembolische Ereignisse lagen während der gesamten Studie bei 4 Fällen unter Placebo (8,2 Prozent) und 2 Fällen unter Caplacizumab (4,0 Prozent).

Tabelle 18: Ergebnisse zur Hospitalisierung und zu Tagen auf der Intensivstation der ITT-Population der Studie HERCULES

HERCULES	Caplacizumab n = 72	Placebo n = 73
doppelblinde Behandlungsphase		
<i>Anzahl der Tage im Krankenhaus</i> während des täglichen Plasmaaustausches		
n	71	72
Mittelwert (SE)	5,5 (0,49)	6,8 (0,47)
Median (min; max)	5,0 (2; 35)	5,0 (3; 23)
nach dem täglichen Plasmaaustausch		
n	60	61
Mittelwert (SE)	4,7 (0,5)	4,9 (0,81)
Median (min; max)	4,0 (1; 19)	3,0 (1; 36)
<i>Anzahl der Tage auf der Intensivstation</i> während des täglichen Plasmaaustausches		
n	28	26
Mittelwert (SE)	3,1 (0,31)	6,2 (1,20)
Median (min; max)	3,0 (1; 7)	4,0 (1; 22)
nach dem täglichen Plasmaaustausch		
n	5	9
Mittelwert (SE)	1,0 (0,49)	4,1 (1,57)
Median (min; max)	1,0 (1; 3)	3,0 (1; 16)
Open-label-Phase der Studie		
<i>Anzahl der Tage im Krankenhaus</i> während des täglichen Plasmaaustausches		
n	2	26
Mittelwert (SE)	7,5 (1,5)	7,4 (0,93)
Median (min; max)	7,5 (6; 9)	6,0 (2; 27)
nach dem täglichen Plasmaaustausch		
n	2	22
Mittelwert (SE)	4,5 (2,5)	4,5 (1,12)
Median (min; max)	4,5 (2; 7)	2,0 (1; 20)
<i>Anzahl der Tage auf der Intensivstation</i> während des täglichen Plasmaaustausches		
n	0	6
Mittelwert (SE)	-	8,7 (3,86)
Median (min; max)	-	5,5 (2; 27)
nach dem täglichen Plasmaaustausch		
n	0	3
Mittelwert (SE)	-	5,7 (1,76)
Median (min; max)	-	5,0 (3; 9)
gesamte Behandlungsphase (inklusive Open-label-Phase)		
<i>Anzahl der Tage im Krankenhaus</i>		
n	71	73
Mittelwert (SE)	9,9 (0,70)	14,4 (1,22)
Median (min; max)	9,0 (2; 37)	12,0 (4; 53)

HERCULES	Caplacizumab n = 72	Placebo n = 73
<i>Mittlere Differenz zwischen den Gruppen¹⁾</i>		-4,58
95 % KI		-7,36 bis -1,79
p-Wert		0,001
Hedge's g (95 % KI)		0,54 (0,20 bis 0,87)
<i>Anzahl der Tage auf der Intensivstation</i>		
n	28	27
Mittelwert (SE)	3,4 (0,40)	9,7 (2,12)
Median (min; max)	3,0 (1; 10)	5,0 (1; 47)
<i>Mittlere Differenz zwischen den Gruppen¹⁾</i>		-6,31
95 % KI		-10,63 bis -1,99
p-Wert		0,005
Hedge's g (95 % KI)		0,79 (0,25 bis 1,33)
gesamte Studie (inklusive Nachbeobachtungsphase)²⁾		
<i>Anzahl der Tage im Krankenhaus</i>		
n	71	73
Mittelwert (SE)	12,0 (0,96)	16,2 (1,57)
Median (min; max)	9,0 (2; 37)	13,0 (4; 68)
<i>Mittlere Differenz zwischen den Gruppen¹⁾</i>		-4,15
95 % KI		-7,8 bis -0,5
p-Wert		0,026
Hedge's g (95 % KI)		0,37 (0,04 bis 0,7)
<i>Anzahl der Tage auf der Intensivstation</i>		
n	28	27
Mittelwert (SE)	3,6 (0,41)	10,1 (2,31)
Median (min; max)	3,5 (1; 10)	5,0 (1; 49)
<i>Mittlere Differenz zwischen den Gruppen¹⁾</i>		-6,47
95 % KI		-11,16 bis -1,77
p-Wert		0,008
Hedge's g (95 % KI)		0,75 (0,20 bis 1,28)

¹⁾ Aus post-hoc Analysen zum Vergleich Caplacizumab mit Placebo für die Nutzenbewertung durch den G-BA

²⁾ Die Daten wurden entsprechend der Behandlungszuteilung analysiert (sowohl vor als auch nach der Umstellung auf open label Caplacizumab).

Als Ergebnisse der Post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen hat der Ausschluss von US-amerikanischen und türkischen Studienzentren weder die Anzahl der Krankenhaustage noch die Tage auf der Intensivstation wesentlich verändert.

Tabelle 19: Ergebnisse zu neurologischen Symptomen der ITT-Population der Studie HERCULES

HERCULES	Caplacizumab n = 72	Placebo n = 73
doppelblinde Behandlungsphase		
<i>Anzahl der Personen mit neurologischen Symptomen n (%)</i> während des täglichen Plasmaaustausches		
Ausgangswert ¹⁾	11 (16,9)	14 (22,6)
Tag 2	7 (10,0)	10 (13,9)
Tag 3	6 (9,0)	10 (13,7)
Tag 4	5 (8,2)	9 (13,8)
Tag 5	5 (11,1)	10 (17,9)
nach dem täglichen Plasmaaustausch		
n	65	63
Woche 1	3 (4,6)	7 (11,3)
Woche 5	2 (3,4)	2 (6,3)
Open-label-Phase der Studie		
	n = 2	n = 26
<i>Anzahl der Personen mit neurologischen Symptomen n (%)</i> während des täglichen Plasmaaustausches		
Ausgangswert	0	4 (15,4)
Tag 2	0	1 (3,8)
Tag 3	0	2 (8,0)
Tag 4	0	4 (16,0)
Tag 5	0	4 (19,0)
nach dem täglichen Plasmaaustausch		
n	2	23
Woche 1	0	3 (13,6)
Woche 5	0	1 (5,3)
Nachbeobachtungsphase		
<i>Anzahl der Personen mit neurologischen Symptomen n (%)</i> doppelblind		
n	62	38
Tag 7	3 (5,1)	2 (5,7)
Tag 28	1 (1,7)	2 (5,4)
<i>Anzahl der Personen mit neurologischen Symptomen n (%)</i> open label ²⁾		
n		23
Tag 7		3 (13,0)
Tag 28		2 (8,7)

¹⁾ Die häufigsten neurologischen Symptome waren Desorientierung (Caplacizumab: n = 7, Placebo: n = 7), Agitation (Caplacizumab: n = 5, Placebo: n = 3) und Dysarthrie (Caplacizumab: n = 4, Placebo: n = 4).

²⁾ Die Daten der Patientinnen und Patienten, die open label Caplacizumab erhielten, wurden in der Nachbeobachtung zusammen als eine Gruppe dargestellt.

Ergebnisberichte zur Glasgow Coma Scale im Verlauf der Studie liegen nicht vor. Es hat wahrscheinlich keine Beobachtungen von Koma und Stupor gegeben, sodass das Instrument nicht zum Einsatz kommen musste. Aus post hoc durchgeführten Analysen zum kombinierten Endpunkt „klinisch signifikante TTP-Ereignisse“ ergeben sich in der Betrachtung der Ergebnisse zur Einzelkomponente „neurologische Ereignisse“ dennoch Anteile von 16 Prozent im Placeboarm und 14 Prozent im Caplacizumabarm während der doppelblinden Behandlungsphase.

Tabelle 20: Ergebnisse zum kognitiven Zustand¹⁾ der ITT-Population der Studie HERCULES

HERCULES	Caplacizumab n = 71		Placebo n = 73	
	Ist-Wert	absolute Änderung ¹⁾	Ist-Wert	absolute Änderung ¹⁾
SMMSE-Werte in der doppelblinden Behandlungsphase				
<i>Ausgangswert</i>				
n	62		61	
Mittelwert (SE)	24,8 (1,13)		25,3 (0,81)	
Median (min; max)	28,0 (0; 30)		27,0 (0; 30)	
<i>Tag 5 während des täglichen Plasmaaustausches</i>				
n	45	40	52	45
Mittelwert (SE)	27,6 (0,78)	3,6 (1,11)	27,5 (0,73)	2,1 (0,61)
Median (min; max)	30,0 (7; 30)	1,0 (-2; 28)	29,0 (0; 30)	1,0 (-11; 17)
<i>Woche 5 nach dem täglichen Plasmaaustausch</i>				
n	57	52	33	29
Mittelwert (SE)	28,6 (0,46)	3,9 (1,06)	28,5 (0,44)	3,9 (1,4)
Median (min; max)	30,0 (7; 30)	1,0 (-2; 30)	30,0 (19; 30)	1,0 (-4; 30)
SMMSE-Werte in der doppelblinden Nachbeobachtungsphase				
<i>Tag 28 der Nachbeobachtungsphase</i>				
n	56	50	37	32
Mittelwert (SE)	29,1 (0,22)	4,0 (1,13)	28,8 (0,33)	4,5 (1,32)
Median (min; max)	30,0 (23; 30)	1,0 (-5; 30)	30,0 (21; 30)	2,0 (-3; 29)
SMMSE-Werte in der Open-label-Phase				
<i>Ausgangswert</i>				
n	2		24	
Mittelwert (SE)	14,5 (14,5)		28,6 (0,5)	
Median (min; max)	14,5 (0; 29)		29,5 (19; 30)	
<i>Tag 5 während des täglichen Plasmaaustausches</i>				
n	2	2	20	20
Mittelwert (SE)	26,0 (4,0)	11,5 (10,5)	28,9 (0,46)	0,4 (0,39)
Median (min; max)	26,0 (22; 30)	11,5 (1; 22)	30,0 (24; 30)	0,0 (-4; 5)
<i>Woche 5 nach dem täglichen Plasmaaustausch</i>				
n	1	1	19	17
Mittelwert (SE)	30,0	1,0	28,7 (0,38)	0,4 (0,59)
Median (min; max)			29,0 (24; 30)	0,0 (-3; 8)
SMMSE-Werte in der Open-label-Nachbeobachtungsphase²⁾				
<i>Tag 28 der Nachbeobachtungsphase</i>				
n				22
Mittelwert (SE)				29,5 (0,21)
Median (min; max)				30,0 (26; 30)
<i>Absolute Änderung zum Ausgangswert</i>				
n				20
Mittelwert (SE)				2,2 (1,51)
Median (min; max)				0,0 (0; 30)

¹⁾ Werte zwischen 26-30 gelten in der Allgemeinbevölkerung als normal; Betroffene mit Werten zwischen 20-25 können eine leichte kognitive Beeinträchtigung aufweisen; diejenigen, die zwischen 10-20 Punkte erreichen, haben eine moderate kognitive Beeinträchtigung; Werte zwischen 0-9 bedeuten eine schwere kognitive Beeinträchtigung.

²⁾ im Vergleich zum Ausgangswert

³⁾ Die Daten der Patientinnen und Patienten, die open label Caplacizumab erhielten, wurden in der Nachbeobachtung zusammen als eine Gruppe dargestellt.

Abkürzungen: SE – Standardfehler; SMMSE - Standardized mini mental state examination

2.6.4 Lebensqualität

Zur Kategorie Lebensqualität wurden keine Studiendaten vorgelegt.

2.6.5 Sicherheit

Die mittlere Dauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament lag im Verlauf der gesamten Studienzeit bei 69 Personen im Caplacizumabarm bei 37,1 Tagen (SD 15,8; Median 35,0), bei 47 Personen im Placeboarmes bei 29,3 Tagen (SD 16,6; Median 34,0) und bei 28 Personen der open-label-Gruppe bei 52,2 Tagen (SD 15,8; Median 51,5). Alle 144 Mitglieder der Studienpopulation zusammen hatten eine Expositionszeit von 37,5 Tagen (SD 17,9; Median 35,0). Darin eingeschlossen hatte ein Viertel (36 Personen) eine Behandlungsverlängerung. Über die Immunsuppression und andere erlaubte Begleitmedikationen gibt die Tabelle 13 Auskunft.

Unerwünschte Ereignisse

In diesem Abschnitt werden Details zur Art der unerwünschten Ereignisse, zu unerwünschten Ereignissen mit Abbruch der Studienmedikation in der Folge sowie zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen abgebildet.

Tabelle 21: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation während der gesamten Studie HERCULES

Menschen mit mindestens einem ...	Caplacizumab n = 71	Placebo n = 73	open label Caplacizumab n = 28	Caplacizumab gesamt n = 97
UE	69 (97,2)	71 (97,3)	25 (89,3)	92 (94,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	5 (7,0)	9 (12,3)	1 (3,6)	6 (6,2)
SUE	28 (39,4)	39 (53,4)	7 (25,0)	34 (35,1)

Abkürzungen: UE – unerwünschtes Ereignis; SUE – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Effektschätzer zum Gruppenvergleich mit Konfidenzintervallen und p-Werten ebenso für Aussagen zum Schweregrad der UE liegen für den Zeitraum der doppelblinden Studienphase aus den post-hoc-Analysen für die Nutzenbewertung durch den G-BA vor (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Übersicht zu Sicherheitsparametern während der doppelblinden Behandlungsphase der Sicherheitspopulation in der Studie HERCULES

Menschen mit mindestens einem ...	Caplacizumab n = 71	Placebo n = 73	Relatives Risiko		
			Mittelwert	95 % KI	p-Wert
UE n (%)	68 (95,8)	70 (95,9)	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%)	5 (7,0)	9 (12,3)	0,57	0,20 bis 1,06	0,29
Mildes UE n (%)	32 (45,1)	26 (35,6)	nb	nb	nb

Menschen mit mindestens einem ...	Caplacizumab n = 71	Placebo n = 73	Relatives Risiko		
			Mittelwert	95 % KI	p-Wert
Moderates UE n (%)	27 (38,0)	20 (37,4)	nb	nb	nb
Schweres UE n (%)	9 (12,7)	24 (32,9)	nb	nb	nb
SUE n (%)	19 (26,8)	39 (53,4)	0,50	0,32 bis 0,78	0,002

¹⁾ Werte liegen im Studienbericht vor, werden für die Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.

²⁾ Gruppenvergleiche für die Schweregrade wurden in den Post-hoc-Analysen nicht statistisch analysiert.

Abkürzungen: nb - nicht berechnet; UE – unerwünschtes Ereignis; SUE – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen unter Ausschluss von Teilnehmenden, die Rituximab erhielten, waren in den Ergebnissen zur Sicherheit vergleichbar mit denen der gesamten Population. Unterschiedliche waren die Anteile mit moderaten unerwünschten Ereignissen. Sie traten in der gesamten Studie bei 12 Personen unter Placebo (24,5 Prozent) und 17 Personen unter Caplacizumab (34,7 Prozent) auf.

Die Arten der am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 23 gelistet.

Tabelle 23: UE mit Inzidenz ≥10 % (in mindestens einem Studienarm) während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Phasen in der HERCULES Studie

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Caplacizumab n = 71	Placebo n = 73
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	37 (52,1)	36 (49,3)
Müdigkeit	10 (14,1)	6 (8,2)
Fieber	10 (14,1)	6 (8,2)
Gastrointestinale Störungen	36 (50,7)	27 (37,0)
Übelkeit	10 (14,1)	7 (9,6)
Zahnfleischbluten	13 (18,3)	1 (1,4)
Störungen des Nervensystems	32 (45,1)	27 (37,0)
Kopfschmerzen	16 (22,1)	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (35,2)	16 (21,9)
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)
Muskel – und Bindegewebsstörungen	20 (28,2)	20 (27,4)
Herzerkrankungen	16 (22,1)	14 (19,2)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Caplacizumab n = 71	Placebo n = 73
Psychische Störungen	16 (22,1)	22 (30,1)
Schlaflosigkeit	6 (8,1)	8 (11,0)
Blut – und Lymphsystemstörungen	15 (21,1)	35 (47,9)
Thrombotische thrombozytopenische purpura	9 (12,7)	29 (39,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (21,1)	26 (35,6)
Kaliummangel	6 (8,1)	14 (19,2)
Gefäßerkrankungen	15 (21,1)	14 (19,2)
Hypertonie	4 (5,6)	8 (11,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	12 (16,9)	4 (5,1)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	11 (15,1)	18 (24,7)
Prellungen	5 (7,0)	10 (13,7)
Erkrankungen der Nieren -und Harnwege	8 (11,3)	11 (15,1)
Augenerkrankungen	8 (11,3)	7 (9,6)

Abkürzungen: MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE – unerwünschtes Ereignis

In der gesamten Studienzeit wurden für 28 Personen (39,4 Prozent) in der Caplacizumabgruppe und 39 Probanden (53,4 Prozent) in der Placebogruppe **schwerwiegende UEs** gemeldet. Häufiger in der Placebogruppe sind Blut – und Lymphsystemstörungen (Caplacizumab: 9; 12,7 Prozent; Placebo: 30; 41,1 Prozent). Häufiger in der Caplacizumabgruppe sind gastrointestinale Störungen (Caplacizumab: 5; 7,0 Prozent; Placebo: 1; 1,4 Prozent). Weiterhin betroffen waren die Systemorganklassen Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Herzerkrankungen, Störungen des Nervensystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Muskel – und Bindegewebsstörungen, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust, Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen, Untersuchungen, allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle, hepatobiliäre Störungen, Störungen des Immunsystems und Gefäßerkrankungen.

Für fünf Personen (7,0 Prozent) in der Caplacizumabgruppe und neun Personen (12,3 Prozent) in der Placebogruppe wurde ein **UE berichtet, das zum Abbruch der Studienmedikation** führte. Betroffen waren die Systemorganklassen Herzerkrankungen, gastrointestinale Störungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Blut – und Lymphsystemstörungen, Gefäßerkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen, Störungen des Nervensystems und Untersuchungen.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die vom pU vorgelegten Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf die Aussagekraft für das Ausmaß des Zusatznutzens bewertet.

Aus der Bewertung der Studienqualität der Studie **TITAN**, ergab sich eine so geringe Aussagekraft ihrer Ergebnisse, dass sie in dieser Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden kann. Unter anderem ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen. Dieser und weitere Punkte, die das Verzerrungspotential beeinflussen sind im Abschnitt 2.4 detailliert beschrieben. Die hier folgende Diskussion bezieht sich auf die Studie **HERCULES**.

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Caplacizumab

Caplacizumab ist zur Behandlung von Erwachsenen, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden, in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression zugelassen.

Die wesentlichen Einschlusskriterien der Studie **HERCULES** waren Menschen von mindestens 18 Jahren Alter mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die an einer akuten Episode leiden, die eine Einleitung von täglichem Plasmaaustausch erfordert. Menschen mit angeborenen TTP waren ausgeschlossen. Die Populationen der Zulassungsstudie und die Zulassungspopulation stimmen insofern überein.

Eine Einschätzung des Gesundheitszustandes der Menschen in der Studie ist begrenzt oder nicht möglich. In der Studie **HERCULES** werden körperliche Untersuchungen und Vitalzeichen im Verlauf der Studie regelmäßig durchgeführt und dokumentiert. Die Daten sind jedoch nicht deskriptiv oder weitergehend statistisch aufbereitet. Bei gleichzeitig fehlender Erfassung patientenberichteter Endpunkte, liegen zur klinischen Symptomatik lediglich die Ergebnisse der Glasgow Coma Scale und des SMMSE vor. Die vorliegenden Ergebnisse zum kognitiven Zustand der Population zu Beginn der Studie, weisen im Mittel auf leichte Beeinträchtigungen hin. Die Werte der GCS sind bei einer Minderheit der Teilnehmenden Zeichen für eine mittlere Hirnverletzung. Für die relevanten Laborparameter (Thrombozytenzahl, Lactatdehydrogenase, Serumkreatininspiegel) konnten weder im Protokoll der Studie noch im Studienbericht Referenz- oder Schwellenwerte zur Interpretation der Werte identifiziert werden.

Die wesentlichen Einschlusskriterien der Studie **HERCULES** waren Menschen von mindestens 18 Jahren Alter mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die eine Einleitung von täglichem Plasmaaustausch erfordert. Menschen mit angeborenen TTP waren ausgeschlossen. Die Populationen der Zulassungsstudie und die Zulassungspopulation stimmen insofern überein.

Eine Einschätzung des Gesundheitszustandes der Menschen in der Studie ist begrenzt oder nicht möglich. In der Studie **HERCULES** werden körperliche Untersuchungen und Vitalzeichen im Verlauf der Studie regelmäßig durchgeführt und dokumentiert. Die Daten sind jedoch nicht statistisch aufbereitet. Bei gleichzeitig fehlender Erfassung patientenberichteter Endpunkte, liegen zur klinischen Symptomatik lediglich die Ergebnisse der Glasgow Coma Scale und des SMMSE vor. Selbst für die erhobenen Laborparameter liegen weder im Protokoll der Studie noch im Studienbericht Referenz- oder Schwellenwerte zur Interpretation der Werte vor.

3.2 Design und Methodik der Studie

In diesem Abschnitt werden die Studienqualität, die Validität der herangezogenen Endpunkte und die Evidenzstufe diskutiert.

Studienqualität

Für die Studie wird der wissenschaftliche Hintergrund und die Rationale für ihre Durchführung ausreichend erläutert (siehe Abschnitt 2.4). Die Zielsetzungen sind eindeutig formuliert. Statistische Hypothesen wurden formuliert und eine darauf basierende Fallzahlbestimmung angefertigt. Das Studiendesign ist im Studienbericht eindeutig abgebildet.

In der Studie **HERCULES** gab es wenige Änderungen des Studienprotokolls, die diese Nutzenbewertung entweder nicht betreffen oder keinen wesentlichen Einfluss haben. Zusätzlich und post hoc durchgeführte Analysen wurden in der Regel als solche gekennzeichnet. In die Studie wurden Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschlossen wie geplant. Auch die Durchführung der Interventionen sowie die Erhebungen und Analysen erfolgte konsequent entsprechend der Vorgaben und Pläne im Studienprotokoll. Die Beschreibungen zur Art der Randomisierung, der verdeckten Zuteilung und Verblindung in der Studie **HERCULES** sind stimmig. Beide Gruppen unterscheiden in wenigen Ausgangswerten: In Bezug auf die Schwere der Erkrankung ist die Caplacizumabgruppe benachteiligt (siehe Tabelle 12). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es aktuell keine standardisierten Kriterien gibt, um die Schwere der aTTP valide festzulegen [1]. Auf der anderen Seite sind in der Placebogruppe jeweils die Anteile mit geringer ADAMTS13-Aktivität und thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese größer (siehe Tabelle 12). Ob eine ausgewogene Verteilung bezüglich der Krankheitsschwere in den beiden Armen gewährleistet ist, ist zu diskutieren. Für beide Gruppen kann hinsichtlich der Studienmedikation von einer vergleichbaren Behandlung ausgegangen werden. Die Vergleichbarkeit hinsichtlich begleitender Medikationen ist insbesondere wegen der Gruppenunterschiede bei der Auswahl der immunsuppressiven Therapiemöglichkeiten in Frage zu stellen (siehe Tabelle 13). Es gab in beiden Armen der Studie **HERCULES** Teilnehmende, die frühzeitig die Studie beendet haben. Eine wesentliche Ungleichverteilung im Behandlungsverlauf ergibt sich aus den häufigeren Exazerbationen in der Placebogruppe. Nachdem es bei 28 Personen dieser Gruppe im Vergleich zu 3 Personen aus der Caplacizumabgruppe bereits in der doppelblinden Behandlungsphase zu Rezidiven kam, sind diese in eine offene Behandlung mit Caplacizumab übergegangen. Bei den Auswertungen wurde dem ITT-Prinzip gefolgt. Dennoch sind die Gruppen für alle Analysen nach dem Übergang ungleich. Die Auswahl der verwendeten statistischen Methoden erscheint geeignet. Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen. Insgesamt wird daher für die Studie **HERCULES** von einem niedrigen Verzerrungsrisiko auf Studienebene ausgegangen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Diskussionen zur Validität der verwendeten Endpunkte finden sich in Abschnitt 2.5. Insgesamt mangelt es in der Endpunktkategorie Morbidität an validen Daten zur Abschätzung des Gesundheitszustandes der Erkrankten. Daten zur Lebensqualität fehlen.

Evidenzstufe

Die Studie **HERCULES** ist als randomisierte klinische Studie der Evidenzstufe Ib zuzuordnen [9].

3.3 Wirksamkeit

Das primäre Ziel der Studie **HERCULES** wurde gemäß der Zulassungsbehörde und Zulassungsunterlagen erreicht. Der hierfür geplante Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ wurde wegen fehlender Patientenrelevanz für diese Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Für die Nutzenbewertung von Caplacizumab wurden Wirksamkeitsuntersuchungen zur Gesamtmortalität und TTP-bezogener Mortalität, zu thromboembolischen Ereignissen, zur Hospitalisierung, zu neurologischen Symptomen und zum kognitiven Zustand der Erkrankten berücksichtigt.

In der Studie **HERCULES** verstarben drei Personen im Placeboarm und eine Person, die Caplacizumab erhalten hat (siehe Tabelle 14). Die drei Todesfälle im Placeboarm passierten bereits während des täglichen Plasmaaustausches und die eine Person aus der Caplacizumabgruppe verstarb nach dem Ende der Behandlung in der Nachbeobachtungsphase. Alle sind vom unabhängigen Bewertungskomitee als TTP-bezogen eingestuft. Obgleich ein numerischer Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden konnte, ist er statistisch nicht signifikant.

Das Auftreten schwerwiegender thromboembolischer Ereignisse ist in beiden Studienarmen gleich selten (siehe Tabelle 17).

Die Anzahl der Tage im Krankenhaus ist während des täglichen Plasmaaustausches in beiden Studienarmen deskriptiv vergleichbar (siehe Tabelle 18). Wobei Menschen im Placeboarm im Mittel doppelt so viele Tage auf der Intensivstation versorgt werden. Mit der Entblindung, die wiederum an ein Rezidiv und den Beginn der open-label-Behandlung geknüpft ist, steigt die Anzahl der Tage im Krankenhaus und auf der Intensivstation der Erkrankten im Placeboarm numerisch im Vergleich zum Caplacizumabarm. Diese Gruppenunterschiede sind jeweils statistisch signifikant.

Zu Beginn der Studie haben numerisch mehr Menschen im Placeboarm neurologische Symptome (siehe Tabelle 19). Im Verlauf der Studie nehmen die Anteile der Menschen mit neurologischen Symptomen in beiden Armen gleichmäßig ab, sodass am Ende der Studie immer noch mehr Menschen im Placeboarm verglichen mit denen im Caplacizumabarm neurologische Symptome haben.

Der kognitive Zustand der Teilnehmenden ist zu Beginn der Studie in beidem Armen als normal zu interpretieren. Er verändert sich deskriptiv in beiden Armen während der doppelblinden Behandlungsphase und auch der gesamten Studie unwesentlich (siehe Tabelle 20).

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Numerisch und statistisch (post-hoc-Analysen) auffällige Veränderungen zugunsten von Caplacizumab werden bei der Mortalität und bei der Hospitalisierung der Erkrankten deutlich. Bei den anderen Mortalitätsendpunkten sind keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. Um Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit zu erhalten, erwartet die EMA die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie ALX0681-C302 [5].

3.4 Lebensqualität

Zur Kategorie Lebensqualität wurden keine Studiendaten vorgelegt.

3.5 Sicherheit

Für die Nutzenbewertung von Caplacizumab wurden zur Untersuchung der Sicherheit des Wirkstoffes unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dokumentiert.

In beiden Studien traten insgesamt bei etwa 97 Prozent aller Betroffenen unerwünschte Ereignisse auf. Häufiger in der Placebogruppe führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Studienmedikation. Unter Placebo traten häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. (siehe Tabellen 21 bis 23)

Die Art der unerwünschten Ereignisse war vielfältig. Unter Caplacizumab waren häufiger gastrointestinale Störungen, Störungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, Infektionen und Erkrankungen der Geschlechtsorgane auf. Unter Placebo waren Hauterkrankungen, psychische Störungen, Blutsystemstörungen, Stoffwechselstörungen, Verletzungen und Nierenerkrankungen häufiger berichtet. Zu beachten ist dabei, dass das Auftreten der TTP als unerwünschtes Ereignis der Systemorganklasse Blut- und Lymphsystemstörungen dokumentiert war. Nicht auszuschließen ist, dass weitere Symptome der Grunderkrankung als unerwünschte Ereignisse erfasst wurden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Der Einschätzung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zu Sicherheitsaspekten von Caplacizumab kann gefolgt werden [5]: Laut EPAR sind leichte bis klinisch relevante Blutungen das größte Sicherheitsproblem bei Caplacizumab. Zum Umgang mit dieser Schwierigkeit, wurden besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung eingeführt. Derzeit liegen keine Daten zur wiederholten Behandlung mit Caplacizumab vor, aber dies wird in der laufenden ALX0681-C302-Studie erwartet. Insgesamt erscheint dem Bewertungsgremium das Sicherheitsprofil des Medikaments im Allgemeinen überschaubar.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Caplacizumab sollte durch Ärztinnen und Ärzte, die im Management von Patientinnen und Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien erfahren sind, begonnen und überwacht werden.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Caplacizumab ist zugelassen für Erwachsene, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) leiden. Es wird in Verbindung mit Plasmapherese und Immunsuppression angewendet. Die Nutzenbewertung von Caplacizumab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie **HERCULES**. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppending zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Menschen mit erworbener thrombotischer-thrombozytopenischer Purpura.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Caplacizumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie **HERCULES**

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Mortalität¹⁾		
Gesamt mortalität ²⁾	Caplacizumab: n = 1 Placebo: n = 3	\leftrightarrow
TTP-bezogene Mortalität	wie Gesamt mortalität	\leftrightarrow
Morbidität		
thromboembolische Ereignisse ³⁾	Caplacizumab: n = 6 Placebo: n = 6	\leftrightarrow
Hospitalisierung (Mittelwert der Tage) ²⁾	Caplacizumab: 12,0 (SE 0,96) Placebo: 16,2 (SE 1,57)	$\uparrow\uparrow$
Tage auf der Intensivstation (Mittelwert der Tage) ²⁾	Caplacizumab: 3,6 (SE 0,41) Placebo: 10,1 (SE 2,31)	$\uparrow\uparrow$
neurologische Symptome (Anzahl der Menschen mit neurologischen Symptomen) ²⁾	Caplacizumab Ausgangswert 11; letzte Messung: 1 Placebo Ausgangswert 14; letzte Messung: 2	nb ⁴⁾
kognitiver Zustand (Mittelwert des SMMSE) ³⁾	Caplacizumab Ausgangswert 24,8 (SE 1,13); letzte Messung 29,1 (SE 0,22) Placebo Ausgangswert 25,3 (SE 0,81); letzte Messung 28,8 (SE 0,33)	nb ⁴⁾

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Sicherheit⁵⁾		
UE ³⁾ n (%)	Caplacizumab: 68 (95,8 %) Placebo: 70 (95,9 %)	nb ⁴⁾
SUE ³⁾ n (%)	Caplacizumab: 19 (26,8 %) Placebo: 39 (53,4 %)	↑
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ³⁾ n (%)	Caplacizumab: 5 (7,0 %) Placebo: 9 (12,3 %)	↔

¹⁾ ITT-Population (Caplacizumab: n = 72; Placebo: n = 73)

²⁾ gesamte Studie

³⁾ doppelblinde Behandlungsphase

⁴⁾ deskriptiver Vergleich

⁵⁾ Sicherheitspopulation (Caplacizumab: n = 71; Placebo: n = 73)

Abkürzungen: nb – nicht berechnet; UE – unerwünschtes Ereignis; SE – Standardfehler; SMMSE - Standardized mini mental state examination; SUE – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Referenzen

1. **Ablynx.** 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 (HERCULES); clinical study protocol vom 20.07.2016/Version 3.0 final [unveröffentlicht]. 2016.
2. **Ablynx.** ALX-0681-2.1/10: 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 (TITAN); clinical study protocol vom 24.6.2013/Version 13.0 final [unveröffentlicht]. 2013.
3. **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):1181-1186.
4. **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.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Cablivi (caplacizumab): European public assessment report EMEA/H/C/004426/0000 [online]. 10.09.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 20.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/cablivi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Cablivi (caplacizumab); Übersicht über Cablivi und Begründung für die Zulassung in der EU. European public assessment report; summary for the public EMA/462233/2018 [online]. 10.09.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 20.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/cablivi-epar-summary-public_en.pdf.
7. **Falter T, Alber KJ, Scharrer I.** Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. *Hamostaseologie* 2013;33(2):113-120.
8. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-198.
9. **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 16. März 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1 in Kraft getreten am 05. Juli 2018 [online]. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 20.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf.
10. **Mariotte E, Blet A, Galicier L, Darmon M, Parquet N, Lengline E, et al.** Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. *Intensive Care Med* 2013;39(7):1272-1281.

11. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Caplacizumab (Cablivi®); Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) [unveröffentlicht]. 26.09.2018.
12. **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):323-335.
13. **Teasdale G, Jennett B.** Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974;2(7872):81-84.