

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Caplacizumab (Cablivi®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4B

*Behandlung der erworbenen thrombotisch-
thrombozytopenischen*

*Purpura (aTTP) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und
einem Körpergewicht von mindestens 40 kg*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
Begriffsdefinition	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT.....	89
4.3.1.3.2 Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität – RCT.....	93

4.3.1.3.3	Endpunkt Exazerbation – RCT	95
4.3.1.3.4	Endpunkt Rückfall – RCT.....	97
4.3.1.3.5	Endpunkt Therapierefraktärität – RCT	99
4.3.1.3.6	Endpunkt Thromboembolische Ereignisse – RCT.....	102
4.3.1.3.7	Endpunkt Hospitalisierung – RCT.....	104
4.3.1.3.8	Endpunkt Tage auf der Intensivstation (ITS) – RCT	107
4.3.1.3.9	Endpunkte zur Sicherheit – RCT	109
4.3.1.3.10	Subgruppenanalysen – RCT.....	128
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	151
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	153
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	153
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	153
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	154
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	154
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	154
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	157
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	157
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	157
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	157
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	158
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	159
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	159
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	160
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	160
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	161
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	161
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	161
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	164
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	165
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite	166
	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	167
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	167
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	168
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	176
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	177
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität - weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.2	Thrombozytopenisches Ansprechen.....	179
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Tage auf der Intensivstation (ITS) – weitere Untersuchungen	183
4.3.2.3.3.4	Endpunkte zur Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	184
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	188
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	189

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	189
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	197
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	206
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	206
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	206
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	206
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	207
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	207
4.6	Referenzliste.....	208
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		215
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		219
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		223
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		225
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		229
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		267

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Definition der Studienzeitpunkte in HERCULES	24
Tabelle 4-2: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für HERCULES (ITT Population)	31
Tabelle 4-3: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	32
Tabelle 4-4: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für HERCULES	33
Tabelle 4-5: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 4-6: Ein und Ausschlusskriterien für randomisierte Studien	45
Tabelle 4-7: Ein und Ausschlusskriterien für die bestverfügbare Evidenz für Kinder und Jugendliche.....	47
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität.....	91
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes aTTP-bezogene Mortalität	93
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Exazerbation	95
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Exazerbation in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Exazerbation aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes Rückfall.....	97
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rückfall in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Rückfall aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes Therapierefraktärität	99
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapierefraktärität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Therapierefraktärität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Thromboembolische Ereignisse	102
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im DB Zeitraum	103
Tabelle 4-36: Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in der HERCULES Studie. 104	
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Hospitalisierung.....	105
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Hospitalisierung> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes Tage auf der ITS	107
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tage auf der ITS in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Tage auf der ITS aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit.....	109
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Sicherheit in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-45: Studienmedikationsexposition / Placeboexposition in der HERCULES Studie.....	110
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (Safety Population) in der HERCULES Studie – DB-Behandlungszeitraum	113

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der UE während des Gesamtstudienzeitraums (Safety Population) in der HERCULES Studie	114
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse während der open-Label Caplacizumab Behandlung sowie für die gesamte Caplacizumab Gruppe (Safety Population) in der HERCULES Studie	115
Tabelle 4-49: UE >5% (in mindestens einem Studienarm) während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen in der HERCULES Studie.....	116
Tabelle 4-50: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse HERCULES Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse (UEBI, AESI) bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB Studienzeitraum (Safety Population).....	119
Tabelle 4-51: SUE pro Behandlungsgruppe während der gesamten Studienperiode (Safety Population) in der HERCULES Studie	122
Tabelle 4-52: Blutungs UEs (SMQ) während der gesamten Studienperiode für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie.....	124
Tabelle 4-53: Blutungs-SUEs während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie.....	126
Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	129
Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für HERCULES und Effektmodifikatoren.....	130
Tabelle 4-56: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte gemäß des Schweregrads der Erkrankung zu Beginn der HERCULES Studie (ITT Population)*	133
Tabelle 4-57: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach der vorherigen TTP Episode (ITT Population) in der HERCULES Studie*	135
Tabelle 4-58: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach ADAMTS13 Aktivitäten bei Studienbeginn (ITT Population) in der HERCULES Studie*. 137	
Tabelle 4-59: UEs bei mindestens 5% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitspopulation) in der HERCULES Studie	139
Tabelle 4-60: SUEs bei Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie	142
Tabelle 4-61: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitsbevölkerung) in der HERCULES Studie.....	145
Tabelle 4-62: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit oder ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie.....	147
Tabelle 4-63: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US Standorte.....	149
Tabelle 4-64: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US & türkischen Standorte.....	150

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	154
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	155
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	155
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	156
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	156
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	158
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	159
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	159
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	160
Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-76: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern –mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-77: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-78: Studienpool – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-80: Charakterisierung der Interventionen – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-82: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunktes Ansprechen der Thrombozyten– weitere Untersuchungen	180
Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunktes Tage auf der ITS – weitere Untersuchungen.....	184

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit – weitere Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-88 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	186
Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	187
Tabelle 4-90: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für HERCULES (ITT Population).....	198
Tabelle 4-91: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens	200
Tabelle 4-92: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für HERCULES	201
Tabelle 4-93: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.....	202
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	206
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HERCULES	229
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Kaczmarek et al. (2019) nach Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND).....	254
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Bhoopalan et al. (2019) nach Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND).....	261
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HERCULES	268
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kaczmarek et al. (2019)	279
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Bhoopalan et al. (2019)	285

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1 Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen.....	22
Abbildung 4-2: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen	23
Abbildung 4-3: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen.....	29
Abbildung 4-4: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen	30
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-6: Überblick Studiendesign HERCULES (unten)	85
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach der bestverfügbaren Evidenz von Caplacizumab bei Anwendung bei Kinder und Jugendlichen	164
Abbildung 4-8: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen.....	173
Abbildung 4-9: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen	174
Abbildung 4-10: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen.....	182
Abbildung 4-11: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen	183
Abbildung 4-12 Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen.....	192
Abbildung 4-13: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen	193
Abbildung 4-14: Patientenfluss in HERCULES gemäß CONSORT.....	252
Abbildung 4-15: Überblick über das HERCULES Studiendesign.....	253
Abbildung 4-16: Patientenfluss in Kaczmarek et al (2019) gemäß TREND	260
Abbildung 4-17: Patientenfluss in Bhoopalan et al. (2019) gemäß TREND	266

Abkürzungsverzeichnis

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

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

Abkürzung	Bedeutung
PK/PD-Modell	pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Populationsmodell
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RICO	Ristoketin Kofaktor Aktivität
RNA/RNS	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
RTX	Rituximab
s.c.	Subkutan
SA	Safety
SAP	Statistischer Analyseplan
SB	Einfachblind (Singleblind)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMMSE	Standardized mini mental state examination
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPM	Gesamt Personen-Monate (Total Person Months)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. AESI: adverse event of special interest)
ULN	Obere Normgrenze (upper limit of normal)
ULvWF	ultralanger von Willebrand Faktor
vWF	von Willebrand Faktor
vWF:Ag	von Willebrand Faktor Antigen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Begriffsdefinition

Begriff	Definition
Mikrovaskuläre Thromben (Mikro-Thromben)	Bei der aTTP bilden sich durch eine schwere Defizienz der vWF-prozessierenden Protease ADAMTS-13 an den entstehenden ULvWF-Multimeren durch die pathologische Bindung von Thrombozyten unzählige Thromben. Diese Thrombusbildung spielt sich bei der aTTP hauptsächlich in den kleinen Gefäßen, Arteriolen und Kapillaren, ab, weshalb man von ‚mikrovaskulären Thromben‘ spricht. Durch das enge Lumen der kleinen Gefäße sind die hierbei gebildeten Thromben entsprechend klein und dünn. Dies beschreibt der Begriff ‚Mikrothromben‘. Da für die Pathophysiologie der Verschluss der kleinen Gefäße und damit verbunden die Ischämie und die Schädigungen des nachgeschalteten Gewebes von entscheidender Bedeutung sind, verwenden wir im weiteren Dokument primär ‚mikrovaskuläre Thromben‘.
Placebo (-Arm)	Placebo wurde in der randomisierten-kontrollierten Phase-III Studie, HERCULES, in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“).
Caplacizumab(-Arm)	Caplacizumab wurde in der randomisierten-kontrollierten Phase-III Studie, HERCULES, in Verbindung mit Plasmaaustausch und Immunsuppression verabreicht („Add-on Design“).
(aTTP) Inzidenz / Prävalenz	<p>Unter der Inzidenz wird die Häufigkeit der akuten aTTP Episoden verstanden. Die Inzidenz enthält somit akute aTTP Ersterkrankungen und akute aTTP Rezidive. Daher lässt sich für die Inzidenz die Anzahl der Patienten nicht eindeutig ableiten, da Rezidive zwar vorwiegend bei Patienten zu erwarten sind, die vor dem Bezugsjahr an einer aTTP erkrankt waren, aber potentiell auch bei Patienten auftreten könnten, die innerhalb des Bezugsjahres bereits eine Neuerkrankung aufgewiesen haben. Daher wird im vorliegenden Dokument die Fallzahl als Patientenzahl interpretiert.</p> <p>Unter Prävalenz versteht man die Anzahl der Patienten, die jemals eine aTTP Episode erlitten haben, und somit in Zukunft möglicherweise ein Rezidiv einer akuten aTTP Episode erleiden können. Da Caplacizumab indiziert ist für die Behandlungen akuter aTTP Episoden ist die Inzidenz (Summe der aTTP Ersterkrankungen und akute aTTP Rezidive) die zur Abschätzung der Fallzahl maßgebliche epidemiologische Kennzahl.</p>

Begriff	Definition
(aTTP) Rezidiv	Beschreibt eine wiederkehrende akute Episode der aTTP – in den Caplacizumab RCTs werden diese Rezidive nach dem Zeitraum ihres Auftretens unterteilt in Exazerbationen und Rückfälle (siehe unten). Da dieses Rezidiv-Ereignis immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.
(aTTP) Exazerbation	Exazerbation ist definiert als Rezidiv der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs, das eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert (<u>HERCULES</u>). Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.
(aTTP) Rückfall	<u>HERCULES</u> : Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen täglichen post-PA-Periode auftritt und eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert. Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist, wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.
(aTTP) Therapie-refraktärität	Die (aTTP) Therapierefraktärität beschreibt das nicht-Ansprechen des Patienten auf die therapeutischen Maßnahmen; dafür existieren verschiedene Definitionen, von denen die folgenden in <u>HERCULES</u> untersucht wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Benhamou-Definition: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und $LDH > ULN$“ (definierter Endpunkt in <u>HERCULES</u>) • Scully-Definition: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ (nachträglich untersucht in <u>HERCULES</u>, da diese Consensus-Definition zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht publiziert war) <p>Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten</p>

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für Caplacizumab, zur Behandlung einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP) bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß §5 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019) quantifizieren?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien sowie einem pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell vorgenommen. Hierzu wurde die verfügbare und relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) HERCULES (ALX0681-C301) (Ablynx NV, 2018a, Ablynx NV, 2016) und zwei Einzelfallberichte (Bhoopalan et al., 2019, Kaczmarek et al., 2019) für das Orphan Drug Caplacizumab herangezogen sowie ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Populationsmodell (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d). Des Weiteren wurden alle klinischen Studien, in welchen Caplacizumab Anwendung fand, basierend auf zwei systematischen Literaturrecherchen (für RCT und weitere Studien), sowie durch Studienregistersuche/Studienergebnisdatenbanksuche identifiziert und dargestellt. Die Selektion, der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Studienpopulation: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg mit einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP).
- Intervention: Caplacizumab / ALX0681
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Caplacizumab nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (Sozialgesetzbuch V, 2020)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 31.08.2018 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. G-BA Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020), SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2020)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)).

- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Bestverfügbare Evidenz
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

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

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

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

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

Grundlage der Bewertung von Caplacizumab im vorliegenden Dossier ist, im Sinne der bestverfügbaren Evidenz, ein Evidenztransfer der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie HERCULES (Ablynx NV, 2016, Ablynx NV, 2017, Ablynx NV, 2018a), auf die jugendliche Population mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg anhand eines pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodells (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d) sowie zwei Einzelfallberichte (Bhoopalan et al., 2019, Kaczmarek et al., 2019), wovon ein Patient an der Charité in Berlin, Deutschland, behandelt wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde auf Basis der bestverfügbaren Evidenz durchgeführt. Die bestverfügbare Evidenz besteht dabei zum einen in einem Evidenztransfer der Ergebnisse existierender randomisierter, kontrollierter Studien an Erwachsenen auf jugendliche Patienten. Basierend auf diesen Studien wurde ein im Folgenden näher beschriebenes pharmakokinetisch-pharmakodynamisches Populationsmodell entwickelt, welches im Rahmen des vereinbarten Paediatric Investigation Plan (EMA-001157-PIP-01-11-M02) für die pädiatrische bzw. jugendliche Population erstellt wurde (European Medicine Agency (EMA), 2018a). Für den Evidenztransfer im Rahmen dieses Dossiers werden jedoch lediglich die Ergebnisse einer der existierenden randomisierten, kontrollierten Studien (HERCULES, ALX0681-C301) herangezogen. Denn obwohl Caplacizumab im Rahmen der initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit anhand zweier randomisierter, kontrollierter, multizentrischer Studien nachgewiesen hat (TITAN, HERCULES), zog der G-BA lediglich die Ergebnisse der HERCULES Studie für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019c). Zum anderen gehören zwei Einzelfallberichte, in denen jeweils die Behandlung von einer jugendlichen aTTP-Patientin mit Caplacizumab beschrieben wird, zur bestverfügbaren Evidenz und werden im Rahmen dieses Dossiers beschrieben.

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg angewendet wird. (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d, Sargentini-Maier et al., 2019, Sargentini et al., 2019, European Medicine Agency (EMA), 2020a). Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (similarity) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht:

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können als erfüllt angesehen werden:

Zu 1. Der Wirkmechanismus von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Caplacizumab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf wie in der Population der Erwachsenen.

Zu 2. Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Wie in Modul 3 dargestellt, sind die Pathophysiologie und das klinische Bild der aTTP bei Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen nach bisherigen Registerauswertungen vergleichbar (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016, Reese et al., 2013). Ebenso ist in Modul 3 dargestellt, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP auf Basis publizierter Literatur (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016) ein mit den Erwachsenen vergleichbares Behandlungsschema belegen lässt. In einer englischen aTTP Kohorte bestehend aus sieben Kindern und Jugendlichen wurde die Mehrheit (86%) mit Plasmaaustausch behandelt; alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression und fast alle (86%) wurden zusätzlich auch mit Rituximab behandelt (McDonald et al., 2010). In einer japanischen aTTP Kohorte, bestehend aus 17 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (88%) mit Plasmaaustausch behandelt, alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression, und ein Patient (6%) wurde auch mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarb ein Kind (6%) an der aTTP (Yagi et al., 2012). In der größten publizierten französischen aTTP Kohorte, bestehend aus 45 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (87%) mit Plasmaaustausch und ca. die Hälfte (47%) zusätzlich mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarben vier Kinder / Jugendliche (9%) an der aTTP (Joly et al., 2016).

Nach dem, was über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht auch für die pädiatrische Bevölkerung; insbesondere für Jugendliche, bei denen die aTTP im Vergleich zu jüngeren Kindern häufiger auftritt. (European Medicine Agency (EMA), 2020b).

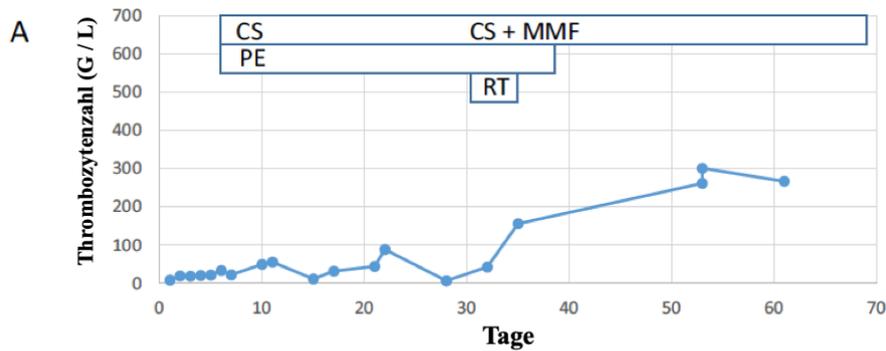
Zu 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Basierend auf dem bereits erwähnten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell (Pharmetheus AB, 2018a, Sargentini-Maier et al., 2019) ist davon

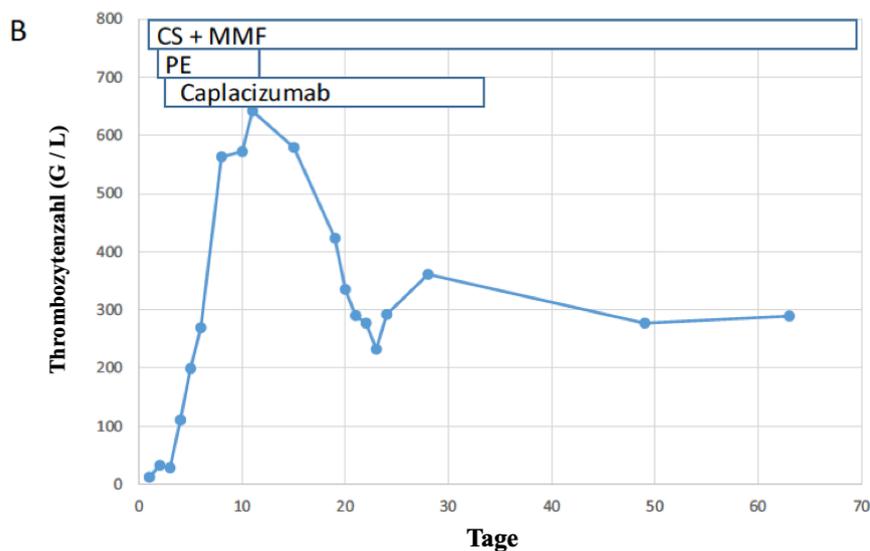
auszugehen, dass die Exposition gegenüber Caplacizumab und die Suppression des vWF-AG bei einer Dosierung von 10 mg / Tag bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg, jeweils vergleichbar ist. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, wie nachfolgend dargestellt, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

- Der Einzelfallbericht von der Charité Berlin zeigt, dass Caplacizumab auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer aTTP und auch bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender aTTP wirksam ist. Die Thrombozytenzahl normalisierte sich innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Anwendung von Caplacizumab (siehe Abbildung 4-1). Eine Behandlung der jungen Patientin auf der Intensivstation war nicht erforderlich, so dass diese frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte. Die Behandlung mit Caplacizumab wurde ambulant weitergeführt. Eine katheterbedingte Septikämie, wie sie in der ersten Episode registriert wurde, trat wahrscheinlich aufgrund der kürzeren Zeit, in der der PA (und damit der Katheter selbst) benötigt wurde, nicht auf.



ADAMTS13	Tag 4	Tag 17	Tag 49	
Antigen	0.07	0.31	0.71	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	32	59	Norm: 40-120 %
Antibody	> 85	2.3	n.d.	Norm: < 12 IU/mL

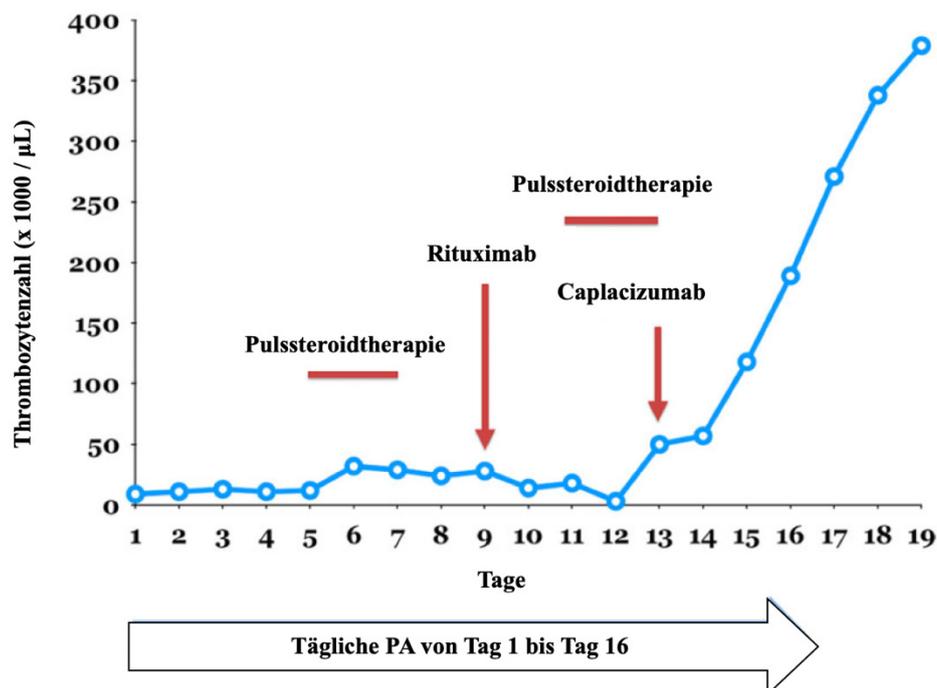


ADAMTS13	Tag 2	Tag 7	Tag 14	Tag 40	
Antigen	0.07	0.42	0.39	0.61	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	49	42	62	Norm: 40-120 %
Antibody	57.4	0.9	1.3	0.3	Norm: < 12 IU/mL

Legende: A Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten Episode der aTTP. ADAMTS13-bezogene Parameter sind angegeben. CS, Kortikosteroide; PE, Plasmaaustausch; MMF, Mycophenolatmofetil; RT, Rituximab. B Verlauf der Thrombozytenzahl während der zweiten Episode der aTTP. Es werden ADAMTS13-bezogene Parameter angegeben.

Abbildung 4-1 Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

- Der Einzelfallbericht aus den USA zeigt, dass das Thrombozytenansprechen trotz der Behandlung mit PA und der Intensivierung der immunsuppressiven Therapie über die ersten 12 Tage suboptimal und kritisch war. Nach Beginn der anschließenden Caplacizumab Therapie normalisierten sich die Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Caplacizumab-Gabe (Tag 13) (siehe Abbildung 4-2). In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden und die Patientin erhielt 30 Tage lang nach Absetzen des PA Caplacizumab. Die Patientin wies sechs Monate nach Hospitalisierung weiterhin normale Thrombozytenzahlen auf.



Legende: Diagramm mit der Entwicklung der Thrombozytenzahl von der Aufnahme bis zur Entlassung einer Patientin. Nach Beginn des oralen Prednison- und täglichen Plasmaaustauschs erhielt die Patientin eine Dosis Rituximab und zwei Gaben hochdosierten Pulssteroids (Methylprednisolon 1000 mg/Tag x 3 Tage) mit suboptimalem Ansprechen, bevor an Tag 13 nach Aufnahme Caplacizumab verabreicht wurde. Es wird nicht angegeben, über wieviele Tage sich die ambulante Gabe von Caplacizumab erstreckt.

Abbildung 4-2: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

Auf Basis der vorstehenden Ausführungen können die aus der HERCULES Studie vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten hier im Rahmen eines Evidenztransfers ebenfalls herangezogen werden.

HERCULES (ALX0681-C301) (Ablynx NV, 2018a)

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunosuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab.

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

Tabelle 4-1: Definition der Studienzeitpunkte in HERCULES

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

In dieser Studie wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer der täglichen Plasmaaustauschphase und weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Des Weiteren mussten die Patienten vor der

Randomisierung auf die beiden Behandlungsarme bereits mit dem Plasmaaustausch begonnen haben.

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

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

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

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

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

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

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

- Per Protokoll: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ [Benhamou-Definition, (Benhamou et al., 2015)] oder
- Post-hoc: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (Scully et al., 2017)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 4,2% (Benhamou-Definition) und 7,0% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,01; 1,30; $p=0,083$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,02; 0,77; $p=0,024$).

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

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

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

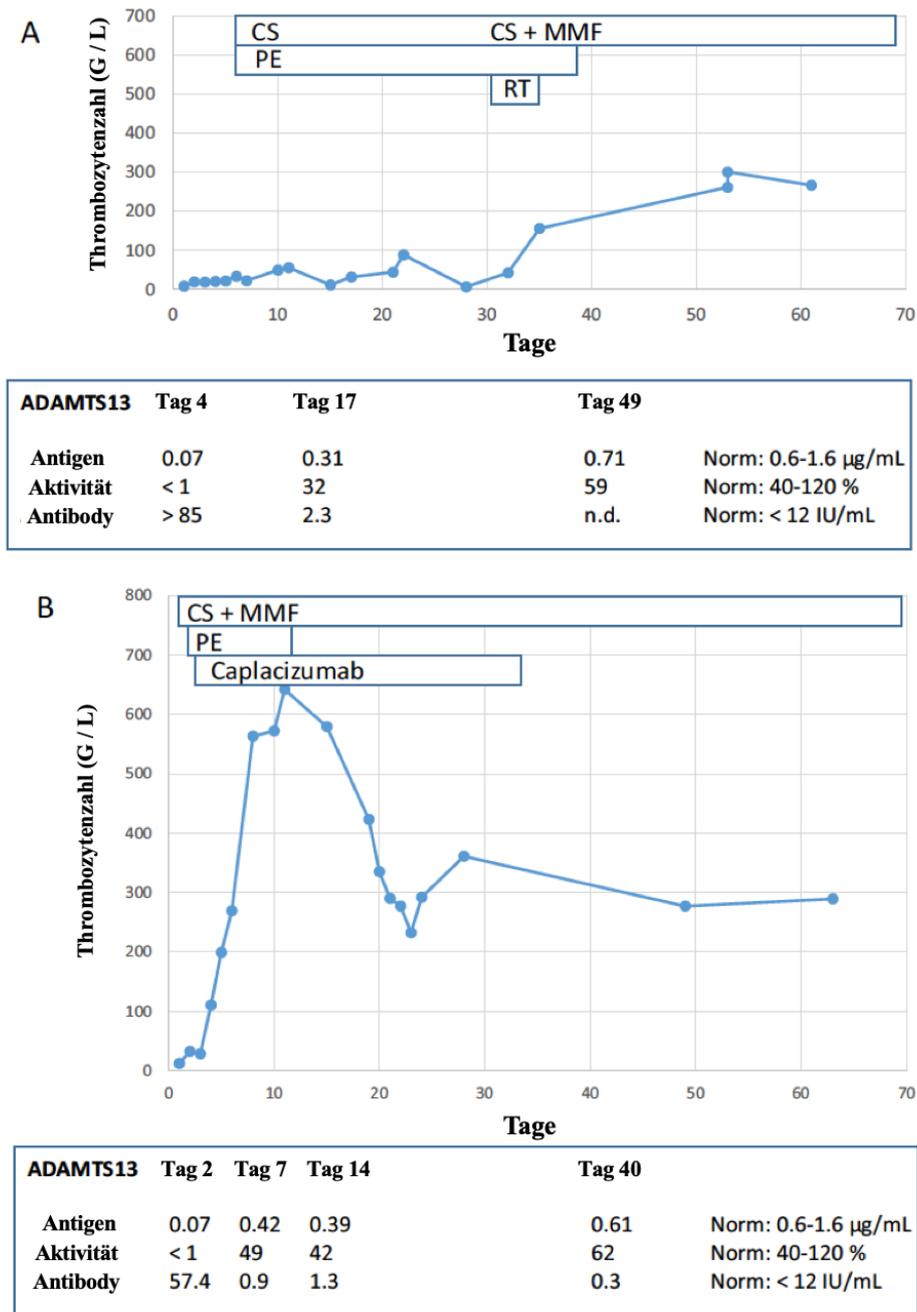
Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Unerwünschten Ereignis (UE)** lag bei 95,8% ($n=68$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 95,9% ($n=70$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 0,99; 95%KI: 0,93; 1,07; $p=0,972$). Der Anteil der Patienten mit **mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)** lag bei 26,8% ($n=19$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 53,4% ($n=39$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (RR 0,50; 95%KI: 0,32; 0,78; $p=0,002$). Der Anteil der Patienten mit **UEs mit Todesfolge** lag bei 0% ($n=0$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 4,1% ($n=3$ Patienten) in der Placebo-Gruppe (bezogen auf den hier berichteten Behandlungszeitraum). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Peto OR 0,14; 95%KI: 0,01; 1,302; $p=0,085$). Der Anteil der Patienten mit **Blutungsereignissen (ohne TTP)** lag bei 62,0% ($n=44$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 46,6% ($n=34$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33; 95%KI: 0,98; 1,81; $p=0,067$). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zum Abbruch der Studie führten** lag bei 12,3% ($n=9$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 7,0% ($n=5$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,57; 95%KI: 0,16; 1,68; $p=0,306$). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 5,6% ($n=4$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,8% ($n=5$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,82; 95%KI: 0,23; 2,94; $p=0,764$). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56,3% ($n=40$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,5% ($n=31$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33; 95%KI: 0,95; 1,86; $p=0,099$). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,7% ($n=9$ Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,5% ($n=4$ Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 2,31; 95%KI: 0,75; 7,17; $p=0,146$).

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

Zusammenfassung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

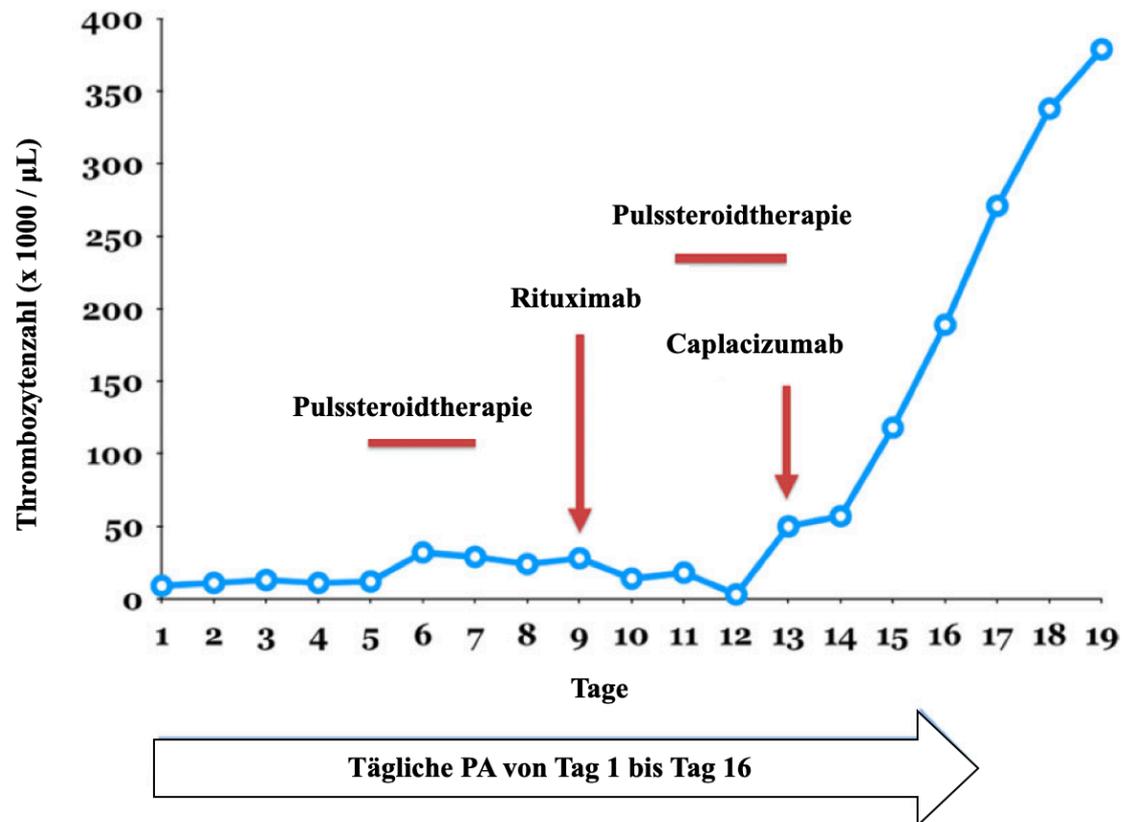
Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

Die Abbildungen zum Verlauf der Thrombozytenzahlen in den beiden Einzelfallberichten verdeutlichen nachdrücklich das schnelle klinische Ansprechen und die Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Caplacizumab-Gabe. So war im Einzelfallbericht an der Charité die Thrombozytenzahl innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Anwendung von Caplacizumab in Episode 2 wiederhergestellt (siehe Abbildung 4-3). Auch im Einzelfallbericht aus den USA normalisierten sich die Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Caplacizumab-Gabe (Tag 13). In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden und die Patientin erhielt 30 Tage lang nach Absetzen des PA Caplacizumab. Die Patientin wies sechs Monate nach Hospitalisierung weiterhin normale Thrombozytenzahlen auf. (siehe Abbildung 4-4).



Legende: A Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten Episode der aTTP. ADAMTS13-bezogene Parameter sind angegeben. CS, Kortikosteroide; PE, Plasmaaustausch; MMF, Mycophenolatmofetil; RT, Rituximab. B Verlauf der Thrombozytenzahl während der zweiten Episode der aTTP. Es werden ADAMTS13-bezogene Parameter angegeben

Abbildung 4-3: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen



Legende: Diagramm mit der Entwicklung der Thrombozytenzahl von der Aufnahme bis zur Entlassung einer Patientin. Nach Beginn des oralen Prednison- und täglichen Plasmaaustauschs erhielt die Patientin eine Dosis Rituximab und zwei Gaben hochdosierten Pulssteroids (Methylprednisolon 1000 mg/Tag x 3 Tage) mit suboptimalem Ansprechen, bevor an Tag 13 nach Aufnahme Caplacizumab verabreicht wurde. Es wird nicht angegeben, über wieviele Tage sich die ambulante Gabe von Caplacizumab erstreckt

Abbildung 4-4: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

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

Tabelle 4-2: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für HERCULES (ITT Population)

Patientenrelevante Effektivitätseindpunkte	HERCULES			
	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert
Gesamt-Mortalität (DB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
aTTP-bezogene Mortalität (DB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
Exazerbationen (DB Zeitraum) - n (%)	3 (4,2)	28 (38,4)	RR 0,11 [0,03; 0,34]	<0,0001
Rückfall (30-Tage Nachbeobachtungszeitraum) - n (%)	6 (8,3)	0 (0,0)	Peto OR 8,055 [1,58; 41,07]	0,012
Therapierefraktärität (Benhamou-Definition) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,2)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
Therapierefraktärität (Scully-Definition) - n (%)	0 (0,0)	5 (7,0)	Peto OR 0,130 [0,02; 0,77]	0,024
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse - (DB Zeitraum) - n (%)	6 (8,3)	6 (8,2)	RR 1,01 [0,34; 3,00]	0,98
Krankenhaustage (DB Zeitraum) - Mittelwert (SD)*	9,9 (5,9)	14,4 (10,4)	MWD -4,58 [-7,36; -1,79] Hedges'g=0,54 [0,20; 0,87]	0,001
Tage auf ITS (DB Zeitraum) - Mittelwert (SD)**	3,4 (2,1)	9,7 (11,0)	MWD -6,31 [10,63; -1,99] Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	0,005

N=Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalysen Gruppe; n=Anzahl der Patienten mit Ereignissen, % Prozentsatz von n basierend auf N; *bezogen auf Patienten mit Krankenhausaufenthalt n=73 Placebo, n=71 Caplacizumab; **bezogen auf Patienten mit ITS Aufenthalt; n=27 Placebo, n=28 Caplacizumab. Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Caplacizumab ist eines der wenigen Orphan Drugs, welches in Deutschland bei seiner initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit anhand zweier randomisierter, kontrollierter, multizentrischer Studien nachweisen konnte. Der G-BA zog jedoch lediglich die Ergebnisse einer dieser Studien (HERCULES) für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran, weshalb in diesem Dossier der Fokus auf den Ergebnissen der HERCULES Studie unter Berücksichtigung des vorstehend beschriebenen Evidenztransfers liegt. Der Zusatznutzen für die Wirksamkeitsendpunkte wird gemäß Tabelle 4-3 abgeleitet.

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

Endpunkt (Endpunktkategorie)	Behandlungsphase Caplacizumab vs. Behandlungsphase Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität (Gesamtmortalität)		
HERCULES (N=72 Caplacizumab; N=73 Placebo)	0 (0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
aTTP-bezogene Mortalität		
HERCULES (N=72 Caplacizumab; N=73 Placebo)	0 (0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Morbidität - Exazerbation (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72 Caplacizumab; N=73 Placebo)	3 (4,2) vs. 28 (38,4) RR=0,11 [0,03; 0,34] p<0,0001	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Rückfall (Kategorie schwerwiegend)*		
HERCULES (N=72 Caplacizumab; N=73 Placebo)	6 (8,3) vs. 0 (0) Peto OR =8,055 [1,58; 41,07] p=0,012	Ausmaß geringerer Nutzen: erheblich
Morbidität - Therapierefraktarität (Benhamou-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72 Caplacizumab; N=73 Placebo)	0 (0) vs. 3 (4,2) Peto OR =0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Morbidität - Therapierefraktarität (Scully-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72 Caplacizumab; N=73 Placebo)	0 (0) vs. 5 (7,0) Peto OR =0,130 [0,02; 0,77] p=0,024	Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich
Morbidität - Thromboembolische Ereignisse (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72 Caplacizumab; N=73 Placebo)	6 (8,5) vs. 6 (8,2) RR=1,01 [0,34; 3,00] p=0,980	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Tage auf Intensivstation – (DB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=28 Caplacizumab; N=27 Placebo)	MWD=-6,31 Tage [-10,63; -1,99]; p=0,005 Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar
Krankenhaustage – (DB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	MWD=-4,58 Tage [-7,36; -1,79]; p=0,001 Hedges'g=0,54 [0,203; 0,865]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar

* Daten beziehen sich auf die Nachbeobachtungsphase; Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

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

Tabelle 4-4: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für HERCULES

Unerwünschte Nebenwirkungen	HERCULES			
	Caplacizumab (N=71)	Placebo (N=73)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert
Patienten mit ≥ 1 UE - n (%)	68 (95,8)	70 (95,9)	RR 0,999 [0,933;1,069]	0,9723
Patienten mit ≥ 1 SUE - n (%)	19 (26,8)	39 (53,4)	RR 0,501 [0,322;0,778]	0,0021
UEs mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,135 [0,01; 1,32]	0,085
Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	44 (62,0)	34 (46,6)	RR 1,331 [0,980;1,807]	0,0672
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	5 (7,0)	9 (12,3)	RR 0,5712; [0,1574; 1,684]	0,3059
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	4 (5,6)	5 (6,8)	RR 0,823 [0,230;2,939]	0,7637
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	40 (56,3)	31 (42,5)	RR 1,327 [0,948;1,857]	0,0997
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	9 (12,7)	4 (5,5)	RR 2,313 [0,746;7,173]	0,1463

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

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Auch für die Sicherheitsendpunkte wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studienergebnisse (HERCULES) durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 4-5 dargestellt.

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

Endpunkt Sicherheit (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
Patienten mit ≥ 1 UE (Kategorie nicht schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	68 (95,8) vs. 70 (95,9) RR = 0,999 [0,933;1,069] p=0,9723	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Patienten mit ≥ 1 SUE (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	19 (26,8) vs. 39 (53,4) RR 0,501 [0,322;0,778] p=0,0021	Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich
UEs mit Todesfolge (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	0 (0,0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,135 [0,014; 1,321] p=0,0854	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Blutungsereignisse (ohne TTP) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	44 (62,0) vs. 34 (46,6) RR 1,331 [0,980;1,807] p=0,0672	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die zum Abbruch der Studie führten (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	9 (12,3) vs. 5 (7,0) RR 0,571 [0,201; 1,621] p=0,293	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	4 (5,6) vs. 5 (6,8) RR 0,823 [0,230; 2,939] p=0,7637	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie nicht schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	40 (56,3) vs. 31 (42,5) RR 1,327 [0,948; 1,857] p=0,0997	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	9 (12,7) vs. 4 (5,5) RR 2,313 [0,746; 7,173] p=0,1463	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von

Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann ein Evidenztransfer und damit ein Zusatznutzen bei der pädiatrischen Population angenommen werden. Dementsprechend können die aus der HERCULES Studie vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten hier ebenfalls herangezogen werden:

Mortalität / aTTP bezogene Mortalität

In HERCULES verstarben im oben dargestellten Behandlungszeitraum (DB) 3 Patienten (4,1 %) in der Placebo-Gruppe und kein Patient, der mit Caplacizumab behandelt wurde. In den beiden Einzelfallberichten verstarb der Patient jeweils nicht. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für die **Endpunkte Mortalität und aTTP bezogene Mortalität keinem Zusatznutzen.**

Morbidität - Exazerbation

Unter Behandlung mit Caplacizumab (DB) erlitten lediglich 3 (4,2 %) der Patienten ein als Exazerbation definiertes aTTP Rezidiv im Vergleich zu 28 (38,4 %) in der Placebo-Gruppe. Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Exazerbation** einem **erheblichen Zusatznutzen.**

Morbidität - Rückfall

Im Nachbetrachtungszeitraum erlitten 6 (8,3 %) der Patienten im Caplacizumab-Arm ein als Rückfall definiertes Rezidiv im Vergleich zu 0 (0,0 %) in der Placebo-Gruppe. Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird, dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Rückfall** einem **erheblichen geringeren Nutzen**, der jedoch durch die in den Studien begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Die Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei diesen Patienten, bei denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Unter der Caplacizumab-Behandlung waren diese Patienten vor einem aTTP Rezidiv geschützt, was die protektive Wirkung von Caplacizumab in der akuten Phase der aTTP belegt. Bei allen Patienten der Caplacizumab-Gruppe, die nach Absetzen der Therapie einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10 %, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Dies legt nahe, dass eine Weiterbehandlung dieser Patienten mit Caplacizumab sinnvoll gewesen wäre. Das heißt, um solche Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMTS13-Aktivitätswerte

unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

Morbidität - Therapierefraktärität

Das Auftreten der Therapierefraktärität wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen analysiert. Unabhängig von der zu Grunde gelegten Definition wurde unter Caplacizumab-Therapie kein Patient als therapierefraktär eingestuft – im Vergleich zu 3 (4,2 %) [Benhamou-Definition] bzw. zu 5 (7,0 %) [Scully-Definition] in der Placebo-Gruppe. Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Therapierefraktärität** [Scully-Definition] einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Im Einzelfallbericht aus den USA wurde der Verlauf zunächst als refraktär eingestuft, während unter Caplacizumab ein schnelles Ansprechen erzielt wurde.

Morbidität - Schwerwiegende Thromboembolische Ereignisse

Unter Behandlung mit Caplacizumab erlitten 6 (8,5%) der Patienten ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis im Vergleich zu 6 (8,2%) in der Placebo-Gruppe. Somit gab es keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **schwerwiegende thromboembolische Ereignisse** **keinem Zusatznutzen**.

Morbidität – Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation

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

Sicherheit

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

Für den Sicherheitsendpunkt „**Patienten mit ≥ 1 SUE**“ ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Caplacizumab.

Im deutschen Einzelfallbericht trat in Episode 1 (keine Caplacizumab-Gabe) eine Septikämie an Tag 11 und eine transiente Thrombozytopenie 1,5 Jahre nach Entlassung auf. In Episode 2 wurde Caplacizumab gegeben und dies wurde ohne auf Caplacizumab zurückgeführte Nebenwirkungen gut vertragen. Subkutane Injektionsstellen von Caplacizumab waren unauffällig. Es traten in Episode 2 keine Nebenwirkungen auf, insbesondere keine Blutungsereignisse. Im Einzelfallbericht aus den USA wird erwähnt, dass keine signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Caplacizumab beobachtet wurden. Da zu beiden Fallstudien allerdings lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vorliegt und nicht der klinische Studienbericht, können die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen nicht angegeben und bewertet werden.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg angewendet wird. (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d, Sargentini-Maier et al., 2019, Sargentini et al., 2019, European Medicine Agency (EMA), 2020a). Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

Basierend auf der HERCULES Studie wurde für Caplacizumab mit einer Reduktion der aTTP Exazerbationen und der Therapierefraktärität (gemäß der Scully-Definition) ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil gezeigt. Die Studienergebnisse

von HERCULES belegen zudem, dass Caplacizumab in der Lage ist, aTTP Exazerbationen (während der Caplacizumab-Behandlung) zu verhindern und somit Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte zu verkürzen.

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Die vielen vorgenannten positiven Effekte von Caplacizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Ausmaß teilweise als erheblich oder beträchtlich zu bewerten sind, und der damit einhergehende Zusatznutzen durch Caplacizumab überwiegen den nur bei einem Endpunkt festgestellten geringeren Zusatznutzen, der, wie in Abschnitten 4.3 und 4.4 näher ausgeführt, durch die in der HERCULES Studie begrenzten Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen der HERCULES-Studie ergibt sich unter Berücksichtigung des Evidenztransfers für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg mit Caplacizumab ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Ist für Caplacizumab, zur Behandlung einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP) bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß §5 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019) quantifizieren?

Patientenpopulation:

Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg, die an einer Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (*acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) leiden.

Intervention:

Caplacizumab ist ein humanisierter Nanobody mit einem neuartigen Wirkmechanismus in der Behandlung der aTTP, welcher spezifisch und schnell auf die Thrombozytenadhäsion durch Bindung an den von Willebrand Faktor (vWF) abzielt (Callewaert et al., 2012, Peyvandi et al., 2016, Ulrichs et al., 2011). Caplacizumab blockiert die Interaktion von ULvWF mit Thrombozyten und wirkt daher unmittelbar auf die Thrombozytenadhäsion und die sich daraus ergebende Bildung und Akkumulation der Mikrothromben, die bei der aTTP die schwere Thrombozytopenie verursachen. Die Bildung der mikrovaskulären Thromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten assoziierten akuten Komplikationen von aTTP (einschließlich akuter Mortalität) sowie mittel- und langfristiger Morbidität. Der unmittelbare Wirkungseintritt von Caplacizumab kann die Patienten vor weiteren Manifestationen der Erkrankung schützen, während sich der zugrundeliegende Erkrankungsprozess auflösen kann. Im Gegensatz dazu zeigen Plasmaaustausch und Immunsuppression einen verzögerten Wirkungseintritt, der dazu führt, dass Patienten während der akuten Phase einer aTTP-Episode den Risiken der Bildung mikrovaskulärer Thromben ausgesetzt werden (Rajan, 2016, Scully et al., 2008).

Das Blockieren der ULvWF-Thrombozyten-Wechselwirkung durch Caplacizumab führte verglichen mit Placebo in klinischen Studien zu einer schnelleren Normalisierung der Thrombozytenzahlen im Blut und folglich zu einer Verringerung der erforderlichen Anzahl von Tagen unter Plasmaaustausch, wodurch die Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation signifikant verkürzt wurde (siehe Abschnitt 4.3). Durch Vorbeugung der Mikrothrombenbildung/-Expansion reduziert Caplacizumab das Risiko schwerer thromboembolischer Komplikationen, die mit aTTP assoziiert sind, senkt den Anteil therapierefraktärer Patienten und die Inzidenz von Rezidiven (Peyvandi et al., 2016, Peyvandi und Callewaert, 2016, Peyvandi et al., 2008).

Die bestverfügbare Evidenz besteht zum einen in einem Evidenztransfer der Ergebnisse existierender randomisierter, kontrollierter Studien an Erwachsenen auf jugendliche Patienten anhand eines im Folgenden näher beschriebenen pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodells. Dazu werden jedoch lediglich die Ergebnisse einer dieser Studien (HERCULES) herangezogen. Denn obwohl Caplacizumab im Rahmen der initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit anhand zweier randomisierter, kontrollierter, multizentrischer Studien nachgewiesen hat (TITAN, HERCULES), zog der G-BA lediglich die Ergebnisse der HERCULES Studie für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019c). Zum anderen gehören zwei Einzelfallberichte, in denen jeweils die Behandlung von einer jugendlichen aTTP-Patientin mit Caplacizumab beschrieben wird, zur bestverfügbaren Evidenz und werden im Rahmen dieses Dossiers beschrieben.

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisch-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, das die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in verschiedenen erwachsenen Populationen nach intravenöser und subkutaner Verabreichung von Caplacizumab für unterschiedliche Dosisstufen beschreibt (Pharmetheus AB, 2018a). Um ein geeignetes Dosierungsschema bei Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren festzulegen und

so die Anwendung von Caplacizumab bei pädiatrischen Patienten zu unterstützen, wurden Simulationen auf der Grundlage des Erwachsenen-PK/PD-Modells durchgeführt. Dazu wurden die vom endgültigen PK/PD-Modell (Pharmetheus AB, 2018a) vorhergesagten Gesamtplasmakonzentrationen und das pharmakodynamische Ansprechen in Bezug auf die gesamten vWF:Ag-Konzentrationen nach der Behandlung mit Caplacizumab bei pädiatrischen und erwachsenen aTTP-Patienten anhand folgender Simulationen bestimmt.

1. Simulation der erwarteten Gesamtkonzentrationen von Caplacizumab und vWF:Ag bei pädiatrischen aTTP-Patienten unter Verwendung eines flachen Dosierungsschemas mit einer täglichen subkutanen Dosierung von 10 mg.

2. Simulation der erwarteten Gesamtkonzentrationen von Caplacizumab und vWF:Ag bei pädiatrischen aTTP-Patienten unter einem täglichen subkutanen Dosierungsschema von 10 mg bei pädiatrischen Patienten ≥ 40 kg und 5 mg bei < 40 kg.

Basierend auf den Ergebnissen der Simulationen wurde ein tägliches subkutanes Dosierungsschema für pädiatrische aTTP-Patienten vorgeschlagen, von dem zu erwarten ist, dass es eine weitgehend identische Caplacizumab-Exposition und weitgehend identische PD-Profile gewährleistet, wie sie bei erwachsenen aTTP-Patienten unter einem täglichen subkutanen Dosierungsschema von 10 mg beobachtet werden.

Entsprechend der Fachinformation von Caplacizumab (Cablivi®) (European Medicine Agency (EMA), 2020a) lautet die Erweiterung der Zielpopulation des Anwendungsgebiets „Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg“, weshalb im Folgenden nur die Ergebnisse der PK/PD-Simulation für Jugendliche ab 12 Jahren dargestellt werden.

Für Kinder/Jugendliche im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden Simulationen basierend auf diesem PK/PD-Modell durchgeführt. Davon lässt sich ableiten, dass die Exposition und Unterdrückung des vWF-Ag (und somit die Blockade der Interaktion von ULvWF mit Thrombozyten) denen bei Erwachsenen ähnlich ist, wenn die Erwachsenenendosis (10 mg / Tag) bei Kindern/Jugendlichen, mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, angewendet wird (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d, Sargentini et al., 2019, Sargentini-Maier et al., 2019). Basierend auf diesem Modell, ist davon auszugehen, dass die Exposition gegenüber Caplacizumab bei einer Dosierung von 10 mg / Tag bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg, jeweils vergleichbar ist. Es ist davon auszugehen, dass eine vergleichbare Exposition mit einer vergleichbaren Wirksamkeit einhergeht.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum

Ansprechen zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann ein Evidenztransfer und damit ein Zusatznutzen bei der pädiatrischen Population angenommen werden.

Evidenztransfer

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (similarity) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht (European Medicine Agency (EMA), 2018b):

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können als erfüllt angesehen werden:

Zu 1. Der Wirkmechanismus von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Caplacizumab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf wie in der Population der Erwachsenen.

Zu 2. Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Wie in Modul 3 dargestellt, sind die Pathophysiologie und das klinische Bild der aTTP bei Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen nach bisherigen Registerauswertungen vergleichbar (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016, Reese et al., 2013). Ebenso ist in Modul 3 dargestellt, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP auf Basis publizierter Literatur (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016) ein mit den Erwachsenen vergleichbares Behandlungsschema belegen lässt. In einer englischen aTTP Kohorte bestehend aus sieben Kindern und Jugendlichen wurde die Mehrheit (86%) mit Plasmaaustausch behandelt; alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression und fast alle (86%) wurden zusätzlich auch mit Rituximab behandelt (McDonald et al., 2010). In einer japanischen aTTP Kohorte, bestehend aus 17 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (88%) mit Plasmaaustausch behandelt, alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression, und ein Patient (6%) wurde auch mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarb ein Kind (6%) an der aTTP (Yagi et al., 2012). In der größten publizierten französischen aTTP Kohorte, bestehend aus 45 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (87%) mit Plasmaaustausch und ca. die Hälfte (47%) zusätzlich mit Rituximab behandelt; trotz dieser

intensiven Behandlung verstarben vier Kinder / Jugendliche (9%) an der aTTP (Joly et al., 2016).

Nach dem, was über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht auch für die pädiatrische Bevölkerung; insbesondere für Jugendliche, bei denen die aTTP im Vergleich zu jüngeren Kindern häufiger auftritt. (European Medicine Agency (EMA), 2020b).

Zu 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Basierend auf dem bereits erwähnten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell (Pharmetheus AB, 2018a, Sargentini-Maier et al., 2019) ist davon auszugehen, dass die Exposition gegenüber Caplacizumab und die Suppression des vWF-AG bei einer Dosierung von 10 mg / Tag bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg, jeweils vergleichbar ist. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, wie nachfolgend dargestellt, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

Vergleichstherapie:

In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Caplacizumab nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (Sozialgesetzbuch V, 2020)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 31.08.2018 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020), SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2020)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtmortalität
- aTTP bedingte Mortalität

Morbidität

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

Sicherheit

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

Studientypen:

Für Caplacizumab soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle eine randomisierte kontrollierte klinische Studie in Verbindung mit Einzelfallberichten waren. Weitere Quellen wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die Ermittlung der relevanten klinischen Studien für die Nutzenbewertung für Caplacizumab wurde ein zweistufiges Verfahren verwendet. Aufgrund der Verfügbarkeit von randomisierten klinischen Studien wurde eine Suche nach randomisierten klinischen Studien durchgeführt, welche um die Patientenpopulation Kinder und Jugendliche erweitert wurde. Aufgrund der mangelnden Evidenz für Kinder und Jugendliche wurde in einem zweiten Schritt nach der bestverfügbaren klinischen Evidenz gesucht, ohne Einschränkungen des Studien- und Publikationstyps.

Kriterien für den Einschluss von randomisierten klinischen Studien

Tabelle 4-6: Ein und Ausschlusskriterien für randomisierte Studien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1a	Kinder, Jugendliche und/oder Erwachsene Patienten mit einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP) ^a	A1a	Andere Indikationen
Intervention	E2a	Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody, der durch rekombinante DNA-Technologie in Escherichia coli produziert wird.	A2a	Behandlung mit anderen Therapeutika
Kontrollgruppe	-	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Endpunkte	E3a	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt mortalität • aTTP bedingte Mortalität Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von aTTP • thromboembolische Ereignisse • Akute aTTP-Episoden • Exazerbation / Rückfall einer aTTP Episode • Behandlungsrefraktarität Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE 	A3a	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E4a	Randomisierte kontrollierte klinische Studie(n) (RCT)	A4a	Alle niedrigeren Evidenzstufen als RCTs
Studiendauer	E5a	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E6a	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A5a	Poster-, Konferenzvortrag, Letter, Notes oder Editorial bzw. kein Volltext verfügbar
Sprache	E7a	Englisch, Deutsch	A6a	Andere Sprachen
^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. ^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.				

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:**Population**

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

Intervention

Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody, der durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* produziert wird.

Vergleichstherapie

Die Verfahrensordnung des G-BA berücksichtigt folgende Besonderheit bei einem Orphan Drug Status: „Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§35a SGB V Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 GBV V). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs mit einem Umsatz unter 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel §5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Für diese Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollten vergleichende Daten herangezogen werden.“

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach §35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2020), §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt §7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden.

Studientyp

Für Caplacizumab soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in Schritt 1 randomisierte kontrollierte klinische Studien waren. Weitere Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen werden in Schritt 1 aus der Bewertung ausgeschlossen.

Studiendauer

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

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

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

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

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

Kriterien für den Einschluss der bestverfügbaren Evidenz für Kinder und Jugendliche

Tabelle 4-7: Ein und Ausschlusskriterien für die bestverfügbare Evidenz für Kinder und Jugendliche

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1b	Jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg mit einer erworbenen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP) ^a	A1b A2b	Ausschließlich Erwachsene Patienten Andere Indikationen
Intervention	E2b	Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody, der durch rekombinante DNA-Technologie in Escherichia coli produziert wird.	A3b	Behandlung mit anderen Therapeutika
Kontrollgruppe	-	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Endpunkte	E3b	Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • aTTP bedingte Mortalität Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung aufgrund von aTTP • thromboembolische Ereignisse • Akute aTTP-Episoden • Exazerbation / Rückfall einer aTTP Episode • Behandlungsrefraktarität Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE 	A4b	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E4b	Bestverfügbare Evidenz	-	Keine Einschränkungen
Studiendauer	E5b	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E6b	Keine Einschränkungen	A5b	kein Volltext verfügbar
Sprache	E7b	Englisch, Deutsch	A6b	Andere Sprachen

Parameter	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert. ^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.		

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population

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

Intervention

Caplacizumab ist ein humanisierter bivalenter Nanobody, der durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* produziert wird.

Vergleichstherapie

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

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach §35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2020), §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2019) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt §7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden.

Studientyp

Für Caplacizumab soll in Schritt 2 zur weiteren Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden, welche in diesem Falle neben randomisierten kontrollierten klinischen Studien, alle weiteren verfügbaren Unterlagen sind.

Studiendauer

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

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

Für die Nutzenbewertung wurden jegliche identifizierte Literatur in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Publikationstypes vorgenommen.

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die bibliographischen Literaturrecherchen wurden am 18.05.2020 in den Datenbanken PubMed.gov der US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed inkl. MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgt separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>), sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und wurde zuletzt am 18.05.2020 durchgeführt.

Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Gesucht wurde mit dem Handels- / bzw. Wirkstoffnamen sowie des Forschungskürzels ohne Einschränkung auf die Indikation. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

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

Die Suche in den Ergebnisdatenbanken Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) wurde am 22.05.2020 durchgeführt und die Ergebnisse in Kapitel 4.3. dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in veröffentlichten Dokumenten auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de>) erfolgte unter Nennung des Wirkstoffes Caplacizumab, des Handelsnamens Cablivi, sowie der Namen und Registrierungsnummern der identifizierten klinischen randomisierten Studien HERCULES und TITAN. Die Suche wurde zuletzt am 22.05.2020 durchgeführt.

Als einziges relevantes Ergebnis wurde die Nutzenbewertung von Caplacizumab in der Indikation für „Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP) (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)“ bei Erwachsenen, (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387), mit Beschlussfassung vom 22.03.2019 (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/400/#beschluesse>) identifiziert.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA gemäß Abschnitt 4.2.3.4 ergibt, wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotentials

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen weiteren Unterlagen erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Publikationen.

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

Bewertung des Verzerrungspotentials

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der RCT HERCULES werden analog der Vorgaben mittels Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) berichtet (siehe Anhang 4-E).

Design und Methodik der Einzelfallberichte werden analog der Vorgaben mittels Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) berichtet (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Patientencharakteristika

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

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

Gesamtmortalität und aTTP-bedingte Mortalität

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

Der G-BA hat diese Endpunkte in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 (Beschluss vom 22.03.2019) ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

Exazerbation

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

täglicher PA erfordert, die während der ersten 30 Tage nach der täglichen post-PA-Periode auftreten.

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

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

Rückfall

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

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

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

Therapierefraktärität

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

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

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

Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse:

Wenn ein potentielles thromboembolisches Ereignis (z. B. zerebrovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose [TVT]) bei einem Patienten auftritt, wird der Studienarzt aufgefordert, zusätzliche Informationen zur Bewertung durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bereitzustellen (z.B. Beginn und Dauer von Symptomen, körperliche Untersuchungsergebnissen, Berichte über Magnetresonanztomographie und / oder Computertomographie-Scans, EKGs, Laborresultate, Lungen ventilations- / Perfusions-Scans, Doppler-Ultraschall). Alle schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse sind aufgrund ihrer signifikanten Auswirkung auf das tägliche Leben und das Überleben des Patienten patientenrelevant.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

Sicherheit:

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

Unerwünschte Ereignisse (UE):

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

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

5. Ergebnis / Befund wird als unerwünschtes Ereignis durch den Studienarzt betrachtet.

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

UE Definitionen werden gemäß der “Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting” (International Conference on Harmonization (ICH) topic E2A) vergeben (European Medicine Agency (EMA), 1995).

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

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs):

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

- führt zum Tode
- ist lebensbedrohlich: Der Patient ist zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr. Es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod führen könnte, wenn es schwerer wäre.
- erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes. Ein UE, das mit einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes verbunden ist, wird nicht als SUE angesehen, wenn mindestens eine der folgenden Ausnahmen erfüllt ist:
 1. Die Einweisung führt zu einem Krankenhausaufenthalt von weniger als 12 Stunden.
 2. Die Einweisung ist geplant (das bedeutet, elektiv oder terminierter Eingriff, welcher vor dem Beginn der Studie terminiert wurde).
 3. Die Einweisung ist nicht mit einem UE verbunden (z.B. sozialer Krankenhausaufenthalt zum Zweck der temporären Pflege). Allerdings ist

anzumerken, dass die invasive Behandlung während eines Krankenhausaufenthaltes das Kriterium "medizinisch wichtig" erfüllen kann und als solche als SUE berichtet werden kann. Dies hängt von der klinischen Beurteilung im Einzelfall ab. Darüber hinaus gelten dort die lokalen Regulierungen, wo diese spezifisch strengeren Definitionen folgen.

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

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.10).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

HERCULES

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

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

Dabei wurden die Subgruppenanalysen für die Endpunkte untersucht:

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*
- *Nicht zutreffend.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

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

Die in Tabelle 4-8 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus zum 22.05.2020 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (NCT01151423)	Die Studie TITAN fand aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung von Caplacizumab, Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387, Siehe Tragende Gründe des Beschlusses vom 22.03.2019 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019c).

Die zulassungsbegründende Studie TITAN (ALX-0681-2.1/10) ist eine randomisierte, einfachblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab als Begleitbehandlung bei Patienten mit erworbener thrombotischer-thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Es handelt sich formal um eine Studie der Evidenzstufe Ib.

Im Einzelnen hat es in der Studie TITAN zahlreiche Protokolländerungen gegeben, die einen wesentlichen Einfluss auf die Aussagesicherheit ihrer Ergebnisse haben. Die Änderungen betrafen neben den Ein- und Ausschlusskriterien für die Rekrutierung 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. Auch die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) bemängelt, 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. Die EMA kommt insgesamt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Studie TITAN allenfalls für den Nachweis des sogenannten Proof of Concept genügen.

Insgesamt ging der G-BA in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 daher für die Studie TITAN von einem hohen Verzerrungsrisiko auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen, sodass die Ergebnisse für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen wurden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der ebenfalls zulassungsbegründenden Studie TITAN hier nicht dargestellt. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019c)

Die diesem Dossier beigefügten klinischen Dokumente der Studie HERCULES entsprechen denjenigen, die in dem ersten Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 bereits übermittelt wurden, da diese immer noch den aktuellsten Stand abbilden. Die Folgestudie ALX0681-C302 (POST-HERCULES) für Patienten, welche die Studie ALX0681-C301 (HERCULES) abgeschlossen haben, ist noch nicht beendet.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

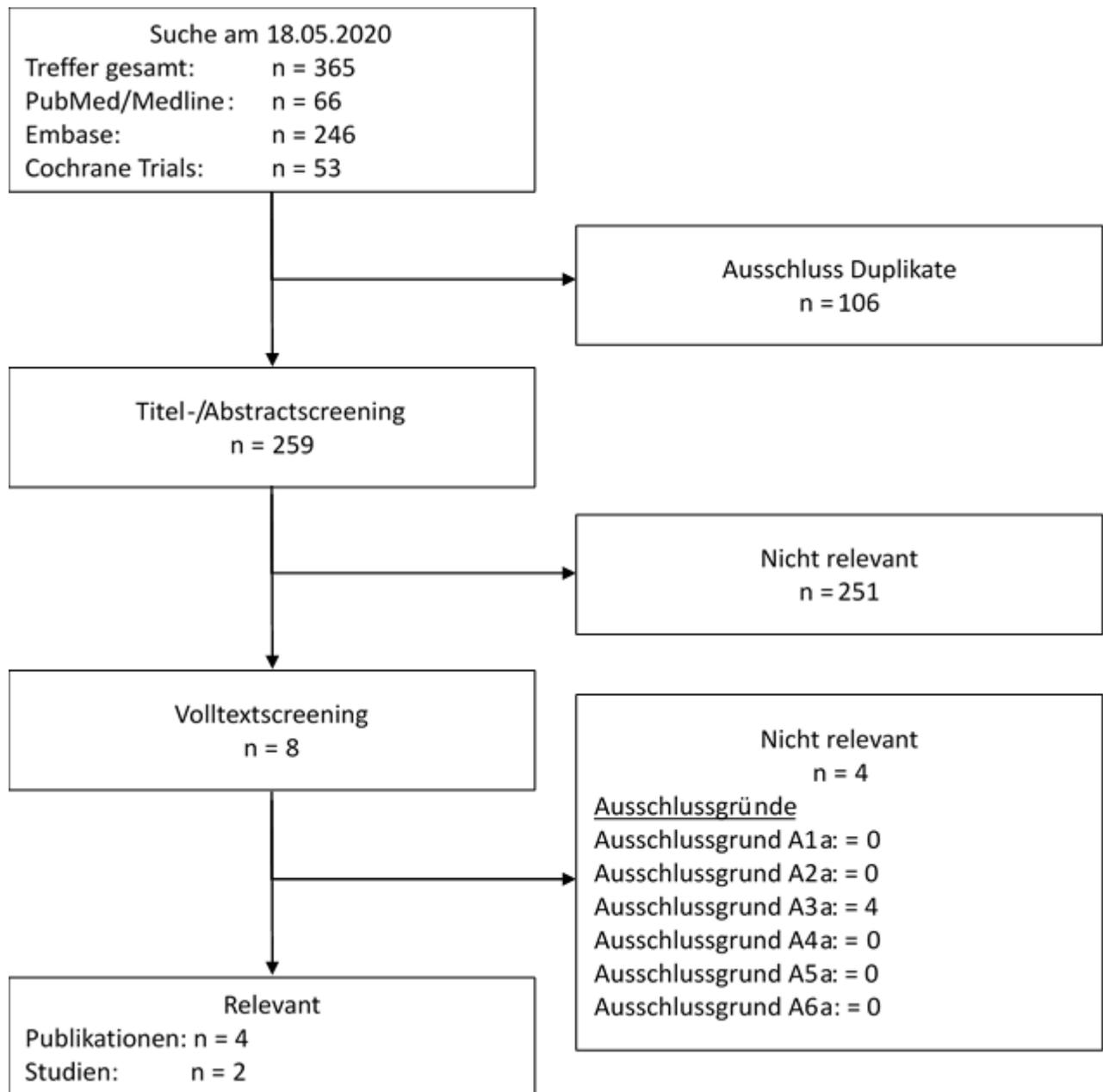


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 18.05.2020 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete PubMed (MEDLINE), EMBASE und COCHRANE CENTRAL, worüber insgesamt 365 potentielle Artikel identifiziert wurden (siehe Abbildung 4-5).

Nach der Entfernung von 106 Duplikaten blieben 259 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach Titel und Abstract Bewertung wurden 251 Artikel ausgeschlossen, sodass 8 Artikel zur Volltextprüfung kamen. Von diesen wurden weitere 4 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen. Ausgeschlossene Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4C1 dokumentiert.

Als Ergebnis konnten Publikationen sowohl für die Phase II Studie TITAN (Peyvandi et al., 2016, Peyvandi et al., 2017), als auch für die Phase III Studie HERCULES (Knoebl et al., 2020, Scully et al., 2019) des pharmazeutischen Unternehmers identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (NCT01151423)	EudraCT: 2010-019375-30 (EU Clinical Trials Register, 2016a) Clinicaltrial.gov: NCT01151423 (clinicaltrials.gov, 2010) ICTRP Search Portal of the WHO: (ICTRP Search Portal of the WHO, 2010) PharmNet.Bund: nicht gelistet AMIS: (Sanofi, 2019b)	ja	ja	abgeschlossen
ALX0681-C301 (HERCULES) (NCT02553317)	EudraCT: 2015-001098-42 (EU Clinical Trials Register, 2016b) Clinicaltrial.gov: NCT02553317 (clinicaltrials.gov, 2015) ICTRP Search Portal of the WHO: (ICTRP Search Portal of the WHO, 2015) PharmNet.Bund: (PharmNet.Bund, 2015) AMIS: (Sanofi, 2019a)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Sowohl die Studie TITAN als auch die Studie HERCULES konnten im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) jeweils mit einem Ergebnisbericht identifiziert werden.

Im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency konnten keine Einträge zu Caplacizumab, sowie den Studien TITAN und HERCULES identifiziert werden.

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

Die Datenbanksuche wurde am 18.5.2020 und 22.05.2020 durchgeführt. Die in Tabelle 4-10 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 22.05.2020 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (NCT01151423)	Nutzenbewertung Caplacizumab (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387) <ul style="list-style-type: none"> - Dossier Modul 4 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018) - Nutzenbewertung G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b) - Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a) 	Ja	Ja	Ja
ALX0681-C301 (HERCULES) (NCT02553317)	Nutzenbewertung Caplacizumab (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387) <ul style="list-style-type: none"> - Dossier Modul 4 (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2018) - Nutzenbewertung G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b) - Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019a) 	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche wurde am 22.05.2020 durchgeführt. Die in Tabelle 4-11 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 22.05.2020 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 0, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Aufgrund der nicht Heranziehung der Studie TITAN in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 durch den G-BA aufgrund des hohen Verzerrungsrisiko auf Studien- und Endpunktebene (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019c), werden die Studie und die Ergebnisse der ebenfalls zulassungsbegründenden Studie TITAN nicht in den resultierenden Studienpool aufgenommen und nachfolgend auch nicht dargestellt.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
	nicht zutreffend					
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HERCULES	ja	ja	nein	ja (Ablynx NV, 2018a, Ablynx NV, 2016, Ablynx NV, 2017)	ja (clinicaltrials.gov, 2015, PharmNet.Bund, 2015, Sanofi, 2019a)	ja (Knoebl et al., 2020, Scully et al., 2019, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HERCULES	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	<p>Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer aTTP, für die eine Einleitung einer täglichen PA Behandlung erforderlich war.</p> <p>Alter (Durchschnitt): 46,1 Jahre</p> <p>Weibliche Patienten: 69%</p> <p>Initiale aTTP Episode: 56,6%</p> <p>Schweregrad der aTTP gemäß des Schweregrad der neurologischen Symptome (Glasgow-Koma-Skala [GCS] ≤ 12 vs GCS = 13 - 15):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sehr schwer: 37,9% • Weniger schwer: 62,1% <p>Durchschnittliche Thrombozytenzahl: 35,6 (10⁹/L)</p>	<p>Caplacizumab: 72 Patienten</p> <p>Placebo: 73 Patienten</p> <p>Neben der Standardbehandlung für aTTP (tägliches Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie) erhielten die Patienten eine intravenöse Gabe von 10 mg Caplacizumab oder Placebo jeweils 6 Stunden vor bis 15 Minuten vor Beginn des ersten Plasmaaustauschs nach der Aufnahme.</p> <p>Während der gesamten Plasmabehandlungsdauer, einschließlich PA, die aufgrund einer ersten Exazerbation oder eines Rezidivs durchgeführt</p>	<p>Studiendauer / Studienperiode: 21 Monate</p>	<p>Datum des ersten Einschlusses (erster Arztbesuch): 20. November 2015</p> <p>Datum des letzten Einschlusses (letzter Arztbesuch): 16. August 2017</p> <p>55 Studienzentren in 15 Ländern: Australien (3 Zentren), Österreich (1 Zentrum), Belgien (4 Zentren), Kanada (4 Zentren), Tschechische Republik (2 Zentren), Frankreich (6 Zentren), Ungarn (2 Zentren), Israel (4 Zentren), Italien (5 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Spanien (6 Zentren), Schweiz (1 Zentrum), Türkei (3 Zentren), Großbritannien (3 Zentren), USA (10 Zentren)</p>	<p>Primärer Endpunkt: Reduktion der Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie (Erreichen der Thrombozytenzahl ≥ 150,000/μL)</p> <p>Sekundäre Ziele (einschließlich längerfristiger Krankheitsfolgen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammengesetzter Endpunkt aus aTTP-bezogener Mortalität, Rückfall / Rezidiv, schwerwiegende thromboembolische Ereignisse (während der Behandlung) • Vorbeugung eines Rückfalls / Rezidivs über die Studiendauer • Refraktärität der Erkrankung • Organschäden gemessen anhand der Laktatdehydrogenase (LDH), kardiales Troponin I (cTnI) und Serumkreatinin

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p>wurden, wurde das Studienmedikament (10 mg Caplacizumab) täglich subkutan innerhalb von 30 Minuten nach dem Ende jedes Austauschs verabreicht. Die einmal tägliche subkutane Verabreichung des Studienarzneimittels (10 mg Caplacizumab) wurde bis 30 Tage nach dem letzten Plasmaaustausch fortgesetzt.</p>			<ul style="list-style-type: none"> • Effekt auf die PA Parameter (PA Tage und Volumen), Tage auf der Intensivstation, Hospitalisierungstage • Reduktion von begleitenden behandlungsbedingten Komplikationen • Pharmakokinetik (PK) • Pharmakodynamik (PD) • Immunogenität • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Thrombozytenzahl MW (SD)	ADAMTS13 Aktivität <5% (%)	ADAMTS13 Aktivität <10% (%)	Initiale aTTP Episode (%)
HERCULES							
Caplacizumab	72	44,9 (13,5)	68,1/31,9	32,0 10 ⁹ /L (27,2)	n.a.	81,7	66,7*
Placebo	73	47,3 (14,1)	69,9/30,1	39,1 10 ⁹ /L (29,1)	n.a.	90,3	46,6*

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Der Überblick des Studiendesigns von HERCULES kann nachfolgender Abbildung entnommen werden (Abbildung 4-6).

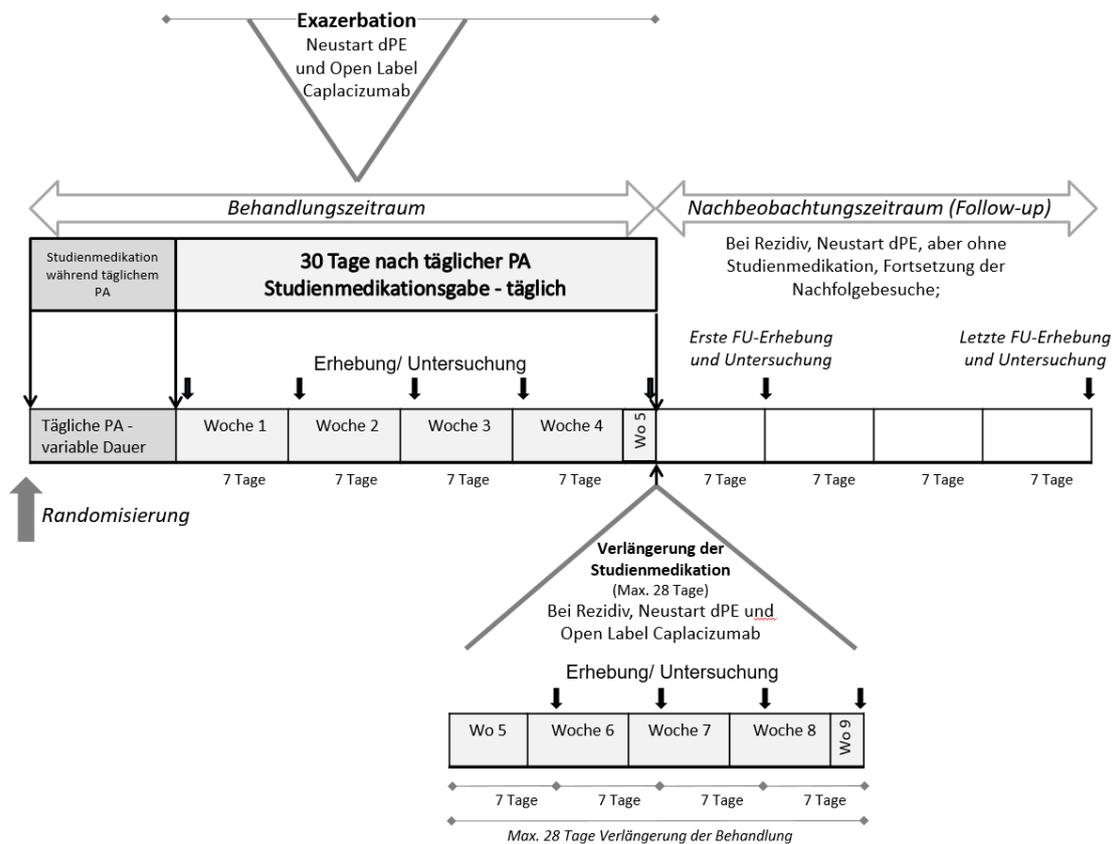


Abbildung 4-6: Überblick Studiendesign HERCULES (unten)

Dabei werden im Folgenden die Studienzeitpunkte wie folgt definiert:

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

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Zusammenfassung

Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse der Endpunkte gingen alle randomisierten Patienten ein. Das Verzerrungspotential in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität

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

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab	Behandlungsphase Placebo	Gesamt Caplacizumab	Gesamt Placebo
HERCULES	0	3	1	3
Peto-OR [95%-KI]; p-Wert	0,133 [0,01; 1,30]; 0,083*		0,33 [0,03; 3,24]; 0,340	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		0,34 [0,04; 3,17]; 0,342	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,04 [-0,12; 0,01]; 0,096		-0,03 [-0,08; 0,03]; 0,314	

*Peto-OR

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Keiner der Patienten in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zu 3 Patienten (4,1%) in der Placebo-Gruppe starb während der Studienbehandlungszeit. Alle diese Todesfälle ereigneten sich während der täglichen PA-Periode und wurden vom Safety Board als TTP-bezogen bewertet. Das Peto-Odds Ratio liegt bei 0,13 mit einem Konfidenzintervall von 0,01 bis 1,30 ($p = 0,083$). (vgl. Tabelle 4-20).

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Endpunkt aTTP-bezogene Mortalität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

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

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab	Behandlungsphase Placebo	Gesamt	Gesamt
HERCULES	0	3	1	3
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	0,133 [0,01; 1,30]; 0,083		0,329 [0,03; 3,24]; 0,340	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		0,34 [0,04; 3,17]; 0,342	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,04 [-0,12; 0,01]; 0,096		-0,03 [-0,08; 0,03]; 0,314	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Endpunkt Exazerbation – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Exazerbation

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

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Exazerbation in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium Exazerbation handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da jede Exazerbation eine neue akute aTTP Episode darstellt, die eine sofortige Krankenhauseinweisung (oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes) und eine sofortige Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren. Der ITT-Ansatz wurde konsequent verfolgt. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse der Endpunkte gingen alle randomisierten Patienten ein. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Exazerbation aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab	Behandlungsphase Placebo
HERCULES	3 (4,2)	28 (38,4)
OR [95%-KI]; p-Wert	0,07 [0,02; 0,24]; <0,0001	
RR [95%-KI]; p-Wert	0,11 [0,03; 0,34]; <0,0001	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,34 [-0,46; -0,22]; <0,0001	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

In der Caplacizumab-Gruppe hatten 3 Patienten (4,2%) während des DB-Behandlungszeitraums eine Exazerbation. Bei zwei Patienten konnte eine katheterassoziierte Infektion die Thrombozytopenie auslösen, während der dritte Patient bei niedrigen ADAMTS13 Werten nicht mit der Therapie konform war und daher einem Risiko für ein bevorstehendes Rezidiv ausgesetzt war. In der Placebo-Gruppe erlitten 28 Patienten (38,4%) eine Exazerbation. Der Unterschied zwischen der Caplacizumab und Placebo Behandlungsgruppe war statistisch signifikant ($p=0,0004$). Das berechnete Relative Risiko liegt bei 0,11 (95% KI: 0,03; 0,34; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-26).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 Endpunkt Rückfall – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes Rückfall

Studie	Operationalisierung
HERCUL ES	Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen täglichen post-PA-Periode auftritt und eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rückfall in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium Rückfall handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da jeder Rückfall eine neue akute aTTP Episode darstellt, die eine sofortige Krankenhauseinweisung und eine sofortige Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren. Der ITT-Ansatz wurde konsequenter verfolgt. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein (die Auswertung erfolgte auf Basis des Full Analysis Set). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Rückfall aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nachbeobachtungsphase	Nachbeobachtungsphase
	Caplacizumab	Placebo
HERCULES	6 (8,3%)	0 (0)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	8,055 [1,58; 41,07]; 0,012	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,08 [0,02; 0,17]; 0,012	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

In der DB-Caplacizumab-Gruppe erlitten 6 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum einen Rückfall. Fünf der 6 Patienten erhielten eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden (1 Patient wurde nicht mit Kortikosteroiden behandelt und erhielt stattdessen Mycophenolatmofetil und Hydroxychloroquin). Alle 6 Patienten hatten am Ende ihrer 30-tägigen post-täglichen PA-Behandlungsperiode eine geringe ADAMTS13-Aktivität (<10%), was auf eine persistierende Grunderkrankung hinweist. Bei 2 dieser Patienten wurde die Behandlung der Studienmedikamente nach Ermessen des Prüfarztes eingestellt, während die Behandlung für die maximal zulässige Dauer pro Protokoll für die anderen 4 Patienten verlängert wurde. Die ADAMTS13-Aktivität blieb während des gesamten Behandlungszeitraums <10% und war zum Zeitpunkt der Beendigung der Behandlung immer noch <10%. Bei allen 6 Patienten kam es innerhalb von 8 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis von Caplacizumab zu einem Rückfall. Das berechnete Peto Odds Ratio liegt bei 8,06 (95% KI: 1,58; 41,07; p = 0,012) (Tabelle 4-29).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5 Endpunkt Therapierefraktärität – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes Therapierefraktärität

Studie	Operationalisierung
HERCULES	<p>Anteil der Probanden mit refraktärer TTP, definiert als „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ (Benhamou-Definition). Probanden, die bis zum 5. Tag ein Ansprechen auf die Therapie (primärer Studienendpunkt) erreichten, wurden nicht als refraktäre TTP angesehen, und Patienten, die die Studie vor dem 5. Tag abbrachen, wurden von der Analyse ausgeschlossen (Benhamou-Definition).</p> <p>Des Weiteren wurde Refraktärität in einer post-hoc Analyse wie folgt definiert: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl <50 × 10⁹ / L bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert (> 1,5 × ULN) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ (Scully-Definition).</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Therapierefraktärität in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium Therapierefraktärität handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da jede Therapierefraktärität eine anhaltende aTTP Episode darstellt, die eine fortlaufende stationäre Behandlung erfordert um die aTTP spezifische Morbidität und Mortalität zu kontrollieren. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war jeweils adäquat. Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. In die Analyse des Endpunkts „Therapierefraktärität“ gingen alle randomisierten Patienten ein. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Therapierefraktarität aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Refraktarität nach Scully et al. [Scully-Definition (Scully et al., 2017)]		Refraktarität nach Benhamou et al. (Benhamou-Definition (Benhamou et al., 2015))	
	Caplacizumab	Placebo	Caplacizumab	Placebo
HERCULES	0 (0%)	5 (7,0%)	0 (0%)	3 (4,2%)
Peto OR [95%-KI]; p-Wert	0,130 [0,02; 0,77]; 0,024		0,133 [0,01; 1,30]; 0,083	
RR [95%-KI]; p-Wert	n.a.		n.a.	
RD [95%-KI]; p-Wert	-0,07 [-0,15; -0,01]; 0,024		-0,04 [-0,12; 0,01]; 0,096	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

In beiden Studien wurde das Auftreten einer refraktären TTP mit zwei Definitionen der Refraktarität analysiert: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > ULN“ [Benhamou-Definition (Benhamou et al., 2015)] oder „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition (Scully et al., 2017)].

In der HERCULES Studie wurde die Refraktarität nach der Benhamou-Definition per Protokoll und nach der Scully-Definition post-hoc analysiert (Tabelle 4-32).

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Endpunkt Thromboembolische Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Thromboembolische Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HERCUL ES	Schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis: z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse, Lungenembolie oder bestätigte tiefe Venenthrombose. Wenn ein potenzielles schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis auftrat, wurde der Investigator aufgefordert, zusätzliche Informationen zur Beurteilung durch einen verblindeten unabhängigen Ausschuss zur Verfügung zu stellen. Nur Ereignisse, die nach der Entscheidung dieses Ausschusses bestätigt wurden, werden für die Analyse verwendet. Weitere Einzelheiten finden sich in Klinischen Studienprotokoll Abschnitt 3.4.3.6 und in Anhang B: Adjudication Charter.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Unabhängig davon sind unerwünschte Ereignisse, wozu auch die Gruppe der thromboembolischen Ereignisse zählt, per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Thromboembolische Ereignisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel im DB Zeitraum

Studie	Behandlungsphase Caplacizumab	Behandlungsphase Placebo
HERCULES	6 (8,5%)	6 (8,2%)
OR [95%-KI]; p-Wert	1,02 [0,31; 3,31]; 0,980	
RR [95%-KI]; p-Wert	1,01 [0,34; 3,00]; 0,980	
RD [95%-KI]; p-Wert	0,00 [-0,09; 0,09]; 0,980	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

In der Caplacizumab-Gruppe traten jeweils bei 6 Patienten (8,5% Caplacizumab vs 8,2% Placebo) während der Behandlungsperiode schwerwiegende thromboembolische Ereignisse auf. Am häufigsten wurden Ereignisse im Zusammenhang mit einer tiefen Venenthrombose (katheterassoziiert) berichtet: 3 Patienten [4,2%] in der DB Caplacizumab-Gruppe und bei 2 Patienten [2,7%] in der DB-Placebo-Gruppe. Des Weiteren wurden zerebrovaskuläre Ereignisse bei 2 Patienten in der DB-Caplacizumab-Gruppe [2,8%] sowie bei 3 Patienten (4,1%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Alle anderen thromboembolischen Ereignisse

wurden bei nicht mehr als einem Patienten pro Behandlungsgruppe gemeldet. Bemerkenswert war, dass in jeder Behandlungsgruppe 1 Patient mit 2 schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der DB-Behandlungsperiode berichtet wurde (Tabelle 4-35). Details der berichteten Ereignisse sind in Tabelle 4-36 beschrieben.

Tabelle 4-36: Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse in der HERCULES Studie

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 Endpunkt Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes Hospitalisierung

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

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Hospitalisierung> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hospitalisierungen sind objektiv definiert als Patienteneinweisung nach bzw. durch eine Diagnose einer aTTP. Hospitalisierungen sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HERCULES Studie	Caplacizumab N=72	Placebo N=73
Hospitalisierungen		
Gesamte Behandlungsperiode		
Fallzahl	71	73
Mittelwert (Standardabweichung)	9,9 (5,9)	14,4 (10,4)
Median (Min; Max)	9,0 (2; 37)	12,0 (4; 53)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-4,58 [-7,36; -1,79]; 0,001	
Hedges'g [95%-KI]	0,54 [0,203; 0,865]	
Gesamte Studiendauer (inkl. Follow-up Periode)		
Fallzahl	71	73
Mittelwert (Standardabweichung)	12,0 (8,1)	16,2 (13,5)
Median (Min; Max)	9,0 (2; 37)	13,0 (4; 68)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-4,15 [-7,80; -0,50]; 0,026	
Hedges'g [95%-KI]	0,37 [0,04; 0,70]	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges g) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Krankenhaustage während der gesamten Studienmedikationsphase im Vergleich zu Placebo. Die durchschnittliche Anzahl der Tage im Krankenhaus lag bei 9,9 Tagen in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 14,4 in der Placebo-Gruppe ($p=0,001$). Die Mittelwertdifferenz lag bei -4,58 mit einem 95% Konfidenzintervall von -7,36 bis -1,79 ($p = 0,001$). Das berechnete Hedges'g schließt mit der unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls nicht den Wert 0,20 ein und zeigt somit einen klinisch relevanten Effekt von nicht quantifizierbarem Ausmaß an (Tabelle 4-39).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.8 Endpunkt Tage auf der Intensivstation (ITS) – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes Tage auf der ITS

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

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tage auf der ITS in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufenthalte auf der ITS sind objektiv definiert als Patienteneinweisung nach bzw. durch eine Diagnose einer aTTP auf eine Intensivstation. Aufenthalte auf der Intensivstation sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Tage auf der ITS aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Caplacizumab N=72	Placebo N=73
Intensivstation		
Gesamte Behandlungsperiode		
Fallzahl	28	27
Mittelwert (Standardabweichung)	3,4 (2,1)	9,7 (11,0)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 10)	5,0 (1; 47)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-6,31 [-10,63; -1,99]; 0,005	
Hedges'g [95%-KI]	0,79 [0,25; 1,33]	
Gesamte Studiendauer (inkl. Follow-up Periode)		
Fallzahl	28	27
Mittelwert (Standardabweichung)	3,6 (2,2)	10,1 (12,0)
Median (Min; Max)	3,5 (1; 10)	5,0 (1; 49)
Differenz [95%-KI]; p-Wert	-6,47 [-11,16; -1,77]; 0,008	
Hedges'g [95%-KI]	0,75 [0,20; 1,28]	

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz, Hedges g) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Die Behandlung mit Caplacizumab führte zu einer Reduktion der Anzahl der Tage auf der Intensivstation während der gesamten Behandlungsperiode im Vergleich zu Placebo. Die durchschnittliche Anzahl der Tage auf der Intensivstation lag dabei bei 3,4 Tagen in der Caplacizumab-Gruppe gegenüber 9,7 in der Placebo-Gruppe ($p=0,005$). Die Mittelwertdifferenz lag bei -6,31 mit einem 95% Konfidenzintervall von -10,63 bis -1,99 ($p = 0,005$). Das berechnete Hedges'g schließt mit der unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls nicht den Wert 0,20 ein und zeigt somit einen klinisch relevanten Effekt von nicht quantifizierbarem Ausmaß an (Tabelle 4-41).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.9 Endpunkte zur Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit

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

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Sicherheit in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der HERCULES Studie wurde als niedrig eingestuft.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

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

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

Die mediane Dauer der Exposition gegenüber dem Studienmedikament betrug 35 Tage für die DB-Caplacizumab-Gruppe und 23 Tage für die DB-Placebo-Gruppe während des DB-Behandlungszeitraums. Während des Open-label (OL) Behandlungszeitraums betrug die mediane Dauer der OL-Caplacizumab-Behandlung 36,5 Tage (n=28). Die kürzere mediane Dauer der Exposition bei Patienten, die mit Placebo randomisiert wurden, ist auf die Umstellung auf die OL-Caplacizumab-Behandlung bei Auftreten einer aTTP Exazerbation zurückzuführen. Insgesamt entwickelten 31 Patienten (3 in der Caplacizumab-Gruppe und 28 in der Placebo-Gruppe) eine Exazerbation während der DB Behandlungsphase (siehe Tabelle 4-45). Drei dieser Patienten schieden zu diesem Zeitpunkt aus der Studie aus (1 Patient in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 2 Patienten in der DB-Placebo-Gruppe). 2 Patienten in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 26 aus der DB-Placebo-Gruppe wurden mit OL-Caplacizumab weiterbehandelt. Von den insgesamt 28 Patienten, die OL Caplacizumab erhielten, absolvierten 20 Patienten den Besuch der OL-Woche 5 (d.h. das Ende der 30-tägigen post-PA-Behandlungsperiode), von denen 7 (alle ursprünglich randomisiert auf Placebo) mindestens eine Behandlungsverlängerung erhielten: 1 Patient 2 Wochen Behandlungsverlängerung, 1 Patient 3 Wochen Behandlungsverlängerung und 5 Patienten 4 Wochen Behandlungsverlängerung.

Tabelle 4-45: Studienmedikationsexposition / Placeboexposition in der HERCULES Studie

		DB Caplacizumab	DB Placebo	OL Caplacizumab	Gesamt
Expositions-dauer während dem DB- Behandlungszeitraum (Tage)	N	71	73		
	Mittelwert	36,6	24,0		
	SD	15,9	15,7		
	Median	35,0	23,0		
Expositions-dauer während der OL- Caplacizumab- Behandlung (Tage)	N	2	26	28	
	Mittelwert	34,5	37,7	37,5	
	SD	6,4	17,2	16,6	
	Median	34,5	36,5	36,5	

		DB Caplacizumab	DB Placebo	OL Caplacizumab	Gesamt
Expositionsdauer	N	69	47	28	144
Gesamt- studienzeitraum (Tage)*	Mean	37,1	29,3	52,2	37,5
	SD	15,8	16,6	15,8	17,9
	Median	35,0	34,0	51,5	35,0
	Behandlungsverlängerung – n (%)	22 (31,9)	6 (12,8)	8 (28,6)	36 (25,0)

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

Für bestimmte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden zusätzliche Analysen durchgeführt, um die Effektschätzer zur Ableitung des Zusatznutzens zu generieren (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c). Diese Analysen wurden für den DB Behandlungszeitraum durchgeführt; diese sind in Tabelle 4-46 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben.

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

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

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

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse (Safety Population) in der HERCULES Studie – DB-Behandlungszeitraum

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

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

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Bezogen auf den Gesamtstudienzeitraum, war die Anzahl an mindestens einem UE zwischen beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Signifikante Unterschiede wurden in der Anzahl der SUEs zu Gunsten von Caplacizumab beobachtet (Tabelle 4-47).

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

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

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der UE während des Gesamtstudienzeitraums (Safety Population) in der HERCULES Studie

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

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

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

Die Art der UE in der OL-Caplacizumab-Gruppe (N=28) stimmte mit denen der DB-Caplacizumab-Gruppe überein. In der OL-Caplacizumab-Gruppe wurden 25 Patienten (89,3%) mit mindestens einem UE gemeldet, von denen 20 (71,4%) mit einem UE behandelt wurden, das vom Prüfarzt als möglicherweise Studienmedikationsbedingt betrachtet wurde (Tabelle 4-47).

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

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

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

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse während der open-Label Caplacizumab Behandlung sowie für die gesamte Caplacizumab Gruppe (Safety Population) in der HERCULES Studie

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

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

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

Die am häufigsten betroffenen SOCs waren:

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

Nach preferred Terms waren die am häufigsten berichteten UE (Tabelle 4-48):

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

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

Tabelle 4-49: UE >5% (in mindestens einem Studienarm) während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen in der HERCULES Studie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Anteile von Patienten mit Blutungen an der Katheterinjektionsstelle war identisch in den beiden Behandlungsarmen (jeweils 5 Patienten – 6,8% im Placebo-Arm und 7,0% im Caplacizumab-Arm) (siehe Tabelle 4-49).

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

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

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

Tabelle 4-50: Zusammengefasster Überblick der Sicherheitsergebnisse HERCULES Studie – Unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse (UEBI, AESI) bei einer Inzidenz >5% (in mindestens einem Studienarm) – Unerwünschte Blutungsereignisse im DB Studienzeitraum (Safety Population)

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

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

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

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

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

Während Caplacizumab des gesamten Studienzeitraums wurden SUEs für 28 Patienten (39,4%) in der DB- Caplacizumab-Gruppe und 39 Patienten (53,4%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet. Per Protokoll mussten Rezidive als SUE gemeldet werden. Die am häufigsten berichtete SUE war thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, die bei 9 Patienten in der DB-Caplacizumab-Gruppe (12,7 %) und 29 Patienten (39,7%) in der DB-Placebo-Gruppe berichtet wurde (Tabelle 4-50).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-51: SUE pro Behandlungsgruppe während der gesamten Studienperiode (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Mindestens ein SUE	28 (39,4)	39 (53,4)
Blut- und Lymphsystemstörungen	9 (12,7)	30 (41,1)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	9 (12,7)	29 (39,7)
Thrombotische Mikroangiopathie	0	1 (1,4)
Gastrointestinale Störungen	5 (7,0)	1 (1,4)
Zahnfleischbluten	1 (1,4)	0
Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt	1 (1,4)	0
Entzündungen des Darms	1 (1,4)	0
Blutendes Magengeschwür	1 (1,4)	0
Gastrointestinale Nekrosen	0	1 (1,4)
Bluterbrechen	1 (1,4)	0
Minderdurchblutung des Darms	0	1 (1,4)
Perforation des Darms	0	1 (1,4)
Dünndarmverschluss	0	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (7,0)	2 (2,7)
Nasenbluten	4 (5,6)	0
Hypoxie	0	1 (1,4)
Atemnot	0	1 (1,4)
Lungenembolie	1 (1,4)	0
Herzerkrankungen	4 (5,6)	1 (1,4)
Myokardinfarkt	1 (1,4)	1 (1,4)
Spasmus der Koronararterien	1 (1,4)	0
Herz-Tamponade	1 (1,4)	0
Kardiogener Schock	1 (1,4)	0
Kammerflimmern	1 (1,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,6)	2 (2,7)
Kopfschmerzen	2 (2,8)	0
Zerebrale Minderdurchblutung	1 (1,4)	0
Enzephalopathie	1 (1,4)	0
Hämorrhagischer Transformationsschlaganfall	0	1 (1,4)
Hemiparese	0	1 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (4,2)	2 (2,7)
Septischer Schock	0	2 (2,7)
Bakteriämie	1 (1,4)	0

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

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Gerätespezifische Sepsis	1 (1,4)	0
Divertikulitis	1 (1,4)	0
Muskel- und Bindegewebsstörungen	2 (2,8)	0
Schmerzen in den Extremitäten	1 (1,4)	0
Gelenkerkrankungen	1 (1,4)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	2 (2,8)	0
Menorrhagie	1 (1,4)	0
Blutende Ovarialzysten	1 (1,4)	0
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	1 (1,4)	3 (4,1)
Anaphylaktische Transfusionsreaktion	0	3 (4,1)
Subarachnoidalblutung	1 (1,4)	0
Untersuchungen	1 (1,4)	1 (1,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	1 (1,4)
Thrombozytenzahl verringert	1 (1,4)	0
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	1 (1,4)	1 (1,4)
Schwäche	1 (1,4)	0
Systemische Entzündungsreaktion des Organismus	0	1 (1,4)
Erkrankungen der Leber und Galle	1 (1,4)	1 (1,4)
Gallengangsteine	1 (1,4)	0
Gallenblasenentzündung	0	1 (1,4)
Nekrose der Gallenblase	0	1 (1,4)
Störungen des Immunsystems	1 (1,4)	0
Serumkrankheit	1 (1,4)	0
Gefäßerkrankungen	0	2 (2,8)
Tiefe Venenthrombose	0	1 (1,4)
Jugularvenenthrombose	0	1 (1,4)

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

Blutungs-UEs wurden bei 49 Patienten (69,0%) im DB- Caplacizumab -Studienarm und bei 49 Patienten (67,1%) in der DB-Placebo-Gruppe während des gesamten Studienzeitraums berichtet (Tabelle 4-52). Zu beachten ist, dass die Ergebnisse aller Blutungs-UE, die auf SMQ "Hämorrhagie" basieren, den Begriff TPP enthalten.

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

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

Tabelle 4-52: Blutungs UEs (SMQ) während der gesamten Studienperiode für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Doppelblind Caplacizumab (N = 71)	Doppelblind Placebo (N = 73)
Jede Blutungs-UE (SMQ)	49 (69,0)	49 (67,1)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	12 (16,9)	14 (19,2)
Blutungen an der Katheter-Einstichstelle	5 (7,0)	5 (6,8)
Blaue Flecken an der Injektionsstelle	3 (4,2)	3 (4,1)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (1,4)	3 (4,1)
Blutungen an der Injektionsstelle	3 (4,2)	0
Blutergüsse durch Gefäßpunktion	0	2 (2,7)
Blutungen durch Gefäßpunktion	1 (1,4)	1 (1,4)
Blutergüsse an der Applikationsstelle	0	0
Blutungen an der Applikationsstelle	0	0
Blaue Flecken an der Katheter-Einstichstelle	0	0
Blutergüsse an der Katheter-Einstichstelle	0	0
Gastrointestinale Störungen	20 (28,2)	2 (2,7)
Zahnfleischbluten	13 (18,3)	1 (1,4)
Blutstuhl	2 (2,8)	0
Rektale Blutungen	3 (4,2)	0
Lippen Blutungen	0	0
Blutungen im Mund	0	1 (1,4)
Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts	1 (1,4)	0

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

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

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

Bei 8 Patienten (11,3%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und 3 Patienten (4,1%) in der DB-Placebo-Gruppe wurden behandlungsbedingte Blutungen berichtet. Die am häufigsten berichteten Blutungs-SUE war Epistaxis, die bei 4 Patienten (5,6%) in der DB-Caplacizumab-Gruppe und keinem Patienten in der DB-Placebo-Gruppe berichtet wurde (Tabelle 4-53).

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

Tabelle 4-53: Blutungs-SUEs während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die nachfolgenden Tabellen zu den Subgruppenanalysen sind zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse als Ergänzung des Gesamtbildes informativ dargestellt, welche bei Orphan Drugs nicht zwingend vorgelegt werden müssen.

Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht
Studie		
Gesamt mortalität		
HERCULES	n.d.	n.d.
aTTP-bezogene Mortalität		
HERCULES	n.d.	n.d.
Exazerbation		
HERCULES	n.d.	n.d.
Rückfall		
HERCULES	n.d.	n.d.
Therapierefraktärität		
HERCULES	n.d.	n.d.
Thromboembolische Ereignisse		
HERCULES	n.d.	n.d.
Hospitalisierung		
HERCULES	n.d.	n.d.
Tage auf der Intensivstation		
HERCULES	n.d.	n.d.
Sicherheit		
HERCULES	n.d.	n.d.
<ul style="list-style-type: none"> ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. 		

Für den primären Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl“ wurde eine Subgruppenanalyse mit unterschiedlichen Interaktionstermen durchgeführt. Der primäre Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl“ ist aus Sicht des G-BA (wie im Beratungsgespräch dargestellt) nicht patientenrelevant, daher sind die Analysen an dieser Stelle

nicht aufgeführt. In der Studie HERCULES wurden keine weiteren multinomialen Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nachfolgend sind die vorhandenen durchgeführten Subgruppenanalysen aufgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für HERCULES und Effektmodifikatoren

Endpunkt	Alter	Geschlecht
Studie		
Gesamtmortalität		
HERCULES	n.d.	n.d.
aTTP-bezogene Mortalität		
HERCULES	n.d.	n.d.
Exazerbation		
HERCULES	n.d.	n.d.
Rückfall		
HERCULES	n.d.	n.d.
Therapierefraktärität		
HERCULES	n.d.	n.d.
Thromboembolische Ereignisse		
HERCULES	n.d.	n.d.
Hospitalisierung		
HERCULES	n.d.	n.d.
Tage auf der Intensivstation		
HERCULES	n.d.	n.d.
Sicherheit		
HERCULES	n.d.	n.d.
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.		

Da keine multinomialen Subgruppenanalysen in den oben genannten Endpunkten in HERCULES durchgeführt wurden, liegen auch keine Ergebnisse vor.

Nachfolgend sind die vorhandenen durchgeführten Subgruppenanalysen aufgeführt, welche keine multinomialen Subgruppenanalysen darstellen.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

HERCULES

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

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

Dabei wurden die Subgruppenanalysen für die Endpunkte untersucht:

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

HERCULES – Subgruppenergebnisse

Schweregrad der Erkrankung

Der Schweregrad der Erkrankung war dabei wie folgt definiert:

- Hoher Schweregrad ist definiert als französischer Schweregrad ≥ 3 oder schwere neurologische Beteiligung bei Studienbeginn (z.B. Koma, Anfälle, fokales Defizit) oder Herzbeteiligung (cTnI $> 2,5$ x ULN). Der französische Schweregrad (Benhamou et al., 2012) ist ein diskreter Wert von 0 bis 4, bei dem drei Parameter bewertet werden: zerebrale Beteiligung: ja = 1 / nein = 0, LDH: >10 x ULN = 1 / ≤ 10 x ULN = 0, Alter: >60 Jahre = 2 / >40 und ≤ 60 Jahre = 1 / ≤ 40 Jahre = 0

Ein klarer Behandlungsvorteil wurde bei allen mit Caplacizumab behandelten Patienten beobachtet, unabhängig von der Schwere der Erkrankung zu Beginn der Studie (Tabelle 4-56).

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

Tabelle 4-56: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte gemäß des Schweregrads der Erkrankung zu Beginn der HERCULES Studie (ITT Population)*

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

^a 41 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^b 40 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^c 26 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

* für nicht analysierbare Patienten lagen keine Informationen zur Krankheitsschwere vor

vorherige TTP Episode

Ein klarer Behandlungsvorteil wurde bei allen mit Caplacizumab behandelten Patienten beobachtet, unabhängig davon, ob sie mit einer initialen (erstmaliges Auftreten deraTTP) oder rezidivierenden TTP-Episode in die Studie eingeschlossen wurden (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach der vorherigen TTP Episode (ITT Population) in der HERCULES Studie*

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

^a 47 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^b 42 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^c 16 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^d 23 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

* für nicht analysierbare Patienten lagen keine Informationen zur Krankheitsschwere vor

ADAMTS13 bei Studienbeginn

Von den 20 Patienten mit einem ADAMTS13 $\geq 10\%$ zu Studienbeginn, hatten 13 Patienten entweder ADAMTS13-Aktivitätswerte von $< 10\%$ bei den weiteren Arztbesuchen während des Behandlungszeitraums und / oder hatten eine frühere TTP-Anamnese und/oder Baseline ADAMTS13-Aktivitätswerte von $\geq 10\%$ (Range: 10-25%), im Einklang mit der Diagnose einer aTTP. Bei den übrigen 7 Patienten konnte die Diagnose aTTP aufgrund der medizinischen Vorgeschichte oder anderer verfügbarer Informationen einschließlich nachfolgender Messungen der ADAMTS13-Aktivität nicht bestätigt werden. Daher sollten die Daten in Tabelle 4-58 zu Patienten mit ADAMTS13-Aktivität $\geq 10\%$ mit Vorsicht interpretiert werden.

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

Tabelle 4-58: Übersicht der aTTP spezifischen patientenrelevanten Endpunkte nach ADAMTS13 Aktivitäten bei Studienbeginn (ITT Population) in der HERCULES Studie*

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

^a 53 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^b 33 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

^c 6 Patienten waren analysierbar für dieses Ereignis

* für nicht analysierbare Patienten lagen keine Informationen zur Krankheitsschwere vor

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad der Erkrankung

Zu Studienbeginn zeigten 30 Patienten der DB- Caplacizumab-Gruppe und 25 Patienten der DB-Placebo-Gruppe einen sehr schweren Erkrankungsgrad. Alle Patienten mit sehr schwerer Erkrankung zu Studienbeginn entwickelten mindestens ein behandlungsbedingtes UE (Tabelle 4-59).

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

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

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

Tabelle 4-59: UEs bei mindestens 5% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitspopulation) in der HERCULES Studie

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

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

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	Caplacizumab	Placebo	Caplacizumab	Placebo
	N=30	N=25	N=41	N=48
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (20.0)	6 (24.0)	17 (41.5)	22 (45.8)
Nesselsucht	2 (6.7)	0	10 (24.4)	5 (10.4)
Ausschlag	2 (6.7)	2 (8.0)	3 (7.3)	7 (14.6)
Juckreiz	2 (6.7)	1 (4.0)	3 (7.3)	5 (10.4)
Petechien	1 (3.3)	0	3 (7.3)	5 (10.4)
Ecchymose	1 (3.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (46.7)	7 (28.0)	18 (43.9)	7 (14.6)
Nasenbluten	10 (33.3)	1 (4.0)	13 (31.7)	1 (2.1)
Dyspnoe	3 (10.0)	0	4 (9.8)	2 (4.2)
Husten	2 (6.7)	1 (4.0)	1 (2.4)	0
Belastungsdyspnoe	2 (6.7)	1 (4.0)	0	1 (2.1)
Schmerzen im Mund und Rachenraum	0	0	3 (7.3)	1 (2.1)
Pleuraerguß	0	2 (8.0)	1 (2.4)	0
Atemstillstand	0	2 (8.0)	0	0
Blut- und Lymphsystemstörungen	7 (23.3)	11 (44.0)	8 (19.5)	24 (50.0)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	4 (13.3)	9 (36.0)	5 (12.2)	20 (41.7)
Anaemie	2 (6.7)	2 (8.0)	2 (4.9)	4 (8.3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (30)	9 (36)	16 (39.0)	7 (14.6)
Harnleiterinfektion	3 (10.0)	2 (8.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Virusinfektion der oberen Atemwege	2 (6.7)	0	2 (4.9)	0
Septischer Schock	0	2 (8.0)	0	0
Muskel- und Bindegewebsstörungen	8 (26.7)	10 (40.0)	12 (29.3)	10 (20.8)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (3.3)	3 (12.0)	3 (7.3)	3 (6.3)
Rückenschmerzen	4 (13.3)	1 (4.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Gelenkschmerzen	1 (3.3)	2 (8.0)	3 (7.3)	1 (2.1)
Muskelschwäche	0	2 (8.0)	4 (9.8)	0
Muskelkrämpfe	0	2 (8.0)	1 (2.4)	1 (2.1)
Gelenkschwellungen	2 (6.7)	0	1 (2.4)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (20.0)	14 (56.0)	9 (22.0)	12 (25.0)
Hypokalaemie	3 (10.0)	8 (32.0)	3 (7.3)	6 (12.5)
Hyperglykaemie	2 (6.7)	4 (16.0)	2 (4.9)	0
Hypocalcaemie	0	2 (8.0)	1 (2.4)	3 (6.3)
Psychische Störungen	8 (26.7)	10 (40.0)	8 (19.5)	12 (25.0)
Schlaflosigkeit	3 (10.0)	2 (8.0)	3 (7.3)	6 (12.5)

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

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Schwerer Erkrankungsgrad		Weniger schwerer Erkrankungsgrad	
	Caplacizumab	Placebo	Caplacizumab	Placebo
	N=30	N=25	N=41	N=48
Angst	2 (6.7)	3 (12.0)	2 (4.9)	3 (6.3)
Unruhe	2 (6.7)	2 (8.0)	3 (7.3)	2 (4.2)
Verwirrungszustand	0	2 (8.0)	0	0
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	4 (13.3)	8 (32.0)	7 (17.1)	10 (20.8)
Prellungen	3 (10)	4 (16.0)	2 (4.9)	6 (12.5)
Gefäßerkrankungen	7 (23.3)	7 (28.0)	8 (19.5)	7 (14.6)
Hypertonie	1 (3.3)	5 (20.0)	3 (7.3)	3 (6.3)
Hypotonie	3 (10)	0	1 (2.4)	2 (4.2)
Tiefenenthrombose	2 (6.7)	1 (4.0)	1 (2.4)	0
Herzerkrankungen	8 (26.7)	7 (28.0)	8 (19.5)	7 (14.6)
Sinus Tachykardie	0	1 (4.0)	4 (9.8)	2 (4.2)
Tachykardie	1 (3.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	2 (4.2)
Bradykardie	1 (3.3)	2 (8.0)	1 (2.4)	0
Myokardinfarkt	0	2 (8.0)	1 (2.4)	1 (2.1)
Herzklopfen	0	0	0	3 (6.3)
Untersuchungen	5 (16.7)	3 (12.0)	5 (12.2)	9 (18.8)
Abnahme des Blutkalium	2 (6.7)	0	0	0
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	4 (13.3)	5 (20.0)	4 (9.8)	6 (12.5)
Haematurie	3 (10.0)	0	2 (4.9)	2 (4.2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	7 (23.3)	2 (8.0)	5 (12.2)	2 (4.2)
Vaginale Blutungen	2 (6.7)	1 (4.0)	2 (4.9)	1 (2.1)
Augenerkrankungen	4 (13.3)	3 (12.0)	4 (9.8)	4 (8.3)
Verschwommenes sehen	2 (6.7)	2 (8.0)	3 (7.3)	3 (6.3)
Hepatobiliäre Störungen	2 (6.7)	1 (4.0)	0	1 (2.1)

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

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

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad der Erkrankung

SUEs wurden mit ähnlicher Inzidenz in der Subgruppe der Patienten mit sehr schwerer Krankheit bei Studienbeginn berichtet (DB- Caplacizumab -Gruppe: 13 Patienten [43,3%]; DB-Placebo-Gruppe: 14 Patienten [56,0%]) im Vergleich zur Subgruppe der Patienten mit weniger schwerer Krankheit bei Studienbeginn (DB- Caplacizumab -Gruppe: 15 Patienten [36,6%]; DB-Placebo-Gruppe: 25 Patienten [52,1%]) während des gesamten Studienzeitraums (Tabelle 4-60).

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

Tabelle 4-60: SUEs bei Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

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

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

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

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

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

Blutungen nach Schweregrad der Erkrankung

In der DB- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen an der Katheter-Einstichstelle, Zahnfleischbluten, Epistaxis, TTP und Kontusion (Tabelle 4-61). Epistaxis, Zahnfleischblutung und TTP wurden mit ähnlicher Häufigkeit bei Patienten mit sehr schwerer Krankheit berichtet (Epistaxis: 10 Patienten [33,3%]; Zahnfleischblutung: 5 Patienten [16,7%]; TTP: 4 Patienten [13,3%]) im Vergleich zu weniger schwerer Krankheit (Epistaxis: 13 Patienten [31,7%]; Zahnfleischbluten: 8 Patienten [19,5%]; TTP: 5 Patienten [12,2%]).

Tabelle 4-61: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit sehr schwerer oder weniger schwerer Erkrankung während des gesamten Studienzeitraums (Sicherheitsbevölkerung) in der HERCULES Studie

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

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

In der Gruppe mit OL- Caplacizumab Patienten waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten mit sehr schwerer Krankheit Blutungen an der Katheter-Einstichstelle (3 Patienten [30,0%]), gefolgt von Zahnfleischbluten, Hämatochezie, Epistaxis und TTP, jeweils bei 2 Patienten (20 %).

In der OL- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten mit weniger schwerer Krankheit Blutungen an der Katheter-Einstichstelle (5 Patienten [27,8%]) und Epistaxis (3 Patienten [16,7%]).

Blutungen nach begleitender Thromboseprophylaxe

In der DB- Caplacizumab -Gruppe wurde eine Epistaxis mit ähnlicher Inzidenz bei Patienten mit oder ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe berichtet (11 von 35 Patienten [31,4%] versus 12 von 36 Patienten [33,3%]). TTP und Zahnfleischblutungen wurden bei Patienten ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe mit geringerer Häufigkeit als mit Medikamenten zur Thromboseprophylaxe berichtet (TTP: 1 von 36 Patienten [2,8%] versus 8 von 35 Patienten [22,9%]; Zahnfleischbluten: 4 von 36 Patienten [11,1%] versus 9 von 35 Patienten [25,7%]) (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-62: Blutungen bei mindestens 2% der Patienten mit oder ohne Medikamente zur Thromboseprophylaxe während des gesamten Studienzeitraums für die doppelblinden Gruppen (Safety Population) in der HERCULES Studie

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Antithrombotische Behandlung		Keine antithrombotische Behandlung	
	DB Caplacizumab N=35	DB Placebo N=42	DB Caplacizumab N=36	DB Placebo N=31
Mindestens ein behandlungsbedingtes Adverses Blutungsereignis	24 (68.6)	27 (64.3)	26 (72.2)	23 (74.2)
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	5 (14.3)	8 (19.0)	7 (19.4)	6 (19.4)
Blutungen an der Katheterstelle	2 (5.7)	3 (7.1)	3 (8.3)	2 (6.5)
Blaue Flecken an der Injektionsstelle	1 (2.9)	2 (4.8)	2 (5.6)	1 (3.2)
Blutergüsse an der Injektionsstelle	1 (2.9)	2 (4.8)	2 (5.6)	0
Blutungen an der Injektionsstelle	1 (2.9)	0	2 (5.6)	0
Blaue Flecken an der Gefäßpunktionsstelle	0	1 (2.4)	0	1 (3.2)
Blutungen an der Gefäßpunktionsstelle	0	0	1 (2.8)	1 (3.2)
Gastrointestinale Störungen	13 (37.1)	1 (2.4)	7 (19.4)	1 (3.2)
Zahnfleischbluten	9 (25.7)	0	4 (11.1)	1 (3.2)
Blutstuhl	2 (5.7)	0	3 (8.3)	0
Blutungen im Mund	0	1 (2.4)	0	0
Obere gastrointestinale Blutungen	1 (2.9)	0	0	0
Blutergüsse auf der Bauchdecke	1 (2.9)	0	0	0
Bluterbrechen	1 (2.9)	0	0	0
Teerstuhl	0	0	1 (2.8)	0
Rektale Blutungen	0	0	3 (8.3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2.9)	1 (2.4)	0	0
Hämorrhagischer Hirninfarkt	1 (2.9)	0	0	0
Hämorrhagischer Transformationsschlaganfall	0	1 (2.4)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (8.6)	2 (4.8)	3 (8.3)	6 (19.3)
Petechien	3 (8.6)	1 (2.4)	1 (2.8)	4 (12.9)
Ecchymose	0	1 (2.4)	2 (5.6)	3 (9.7)
Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums	12 (34.3)	2 (4.8)	13 (36.1)	1 (3.2)
Nasenbluten	11 (31.4)	2 (4.8)	12 (33.3)	0
Husten mit blutigem Auswurf	1 (2.9)	0	1 (2.8)	0
Hypoxie	0	0	0	1 (3.2)
Blut- und Lymphsystemstörungen	8 (22.9)	15 (35.7)	1 (2.8)	14 (45.2)
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	8 (22.9)	15 (35.7)	1 (2.8)	14 (45.2)
Verletzungen, Vergiftungen und Behandlungskomplikationen	3 (8.6)	6 (14.3)	3 (8.3)	5 (16.1)
Prellungen	2 (5.7)	6 (14.3)	3 (8.3)	4 (12.9)
Subarachnoidale Blutungen	1 (2.9)	0	0	0
Post-prozedurales Hämatom	0	0	0	1 (3.2)
Gefäßerkrankungen	2 (5.7)	2 (4.8)	1 (2.8)	0

Organsystemklasse Preferred Term; n (%)	Antithrombotische Behandlung		Keine antithrombotische Behandlung	
	DB Caplacizumab N=35	DB Placebo N=42	DB Caplacizumab N=36	DB Placebo N=31
Blutergüsse	2 (5.7)	2 (4.8)	1 (2.8)	0
Untersuchungen "International normalized ratio" erhöht	0 0	0 0	1 (2.8) 1 (2.8)	0 0
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege Haematurie	3 (8.6) 3 (8.6)	1 (2.4) 1 (2.4)	2 (5.6) 2 (5.6)	1 (3.2) 1 (3.2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust Vaginale Blutungen Menorrhagie Blutende Ovarialzysten	2 (5.7) 1 (2.9) 1 (2.9) 0	1 (2.4) 1 (2.4) 0 0	5 (13.9) 3 (8.3) 2 (5.6) 1 (2.8)	2 (6.5) 1 (3.2) 1 (3.2) 0
Augenerkrankungen Blutende Augen	1 (2.9) 1 (2.9)	0 0	0 0	0 0
Chirurgische- und medikamentöse Verfahren Adstringierende Therapie	1 (2.9) 1 (2.9)	0 0	0 0	0 0

In der OL- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten, die mit Medikamenten zur Thromboseprophylaxe behandelt wurden, Blutungen an der Katheter-Eintrittsstelle (5 Patienten [31,1%]) und TTP (4 Patienten [25,0%]).

In der OL- Caplacizumab-Gruppe waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Blutungen bei Patienten, die nicht mit Medikamenten zur Thromboseprophylaxe behandelt wurden, Blutungen an der Katheter-Eintrittsstelle (3 Patienten [25%]), gefolgt von Zahnfleischbluten und Epistaxis bei jeweils 2 Patienten (16,7%).

Subgruppe Krankenhausstandort

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

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

Szenario A: ITT-Patienten ohne Patientenrekrutierung an US-Standorten (ITT ohne US-Standorte)

Beim Ausschluss von US-Studienzentren aus dem Analyseset reduziert die Caplacizumab-Therapie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Durchschnitt um 5,26 Tage ($p=0,020$) im gesamten Studienzeitraum und in etwa in gleichem Umfang (5,63 Tage; $p=0,002$) im DB Behandlungszeitraum (Tabelle 4-63). Hedges'g deutet darauf hin, dass in der Gesamtstudienzeit ein geringer bis mittlerer Effekt (Hedges'g=0,46) und ein mittlerer Effekt während der Behandlungszeit vorliegt (Hedges'g=0,63).

Darüber hinaus wird die Anzahl der Tage auf der Intensivstation mit der Caplacizumab-Therapie in beiden Studienperioden um durchschnittlich mehr als 7 Tage reduziert. Hedges'g zeigt für beide Perioden eine starke Wirkung von Caplacizumab im Vergleich zum Placebo-Arm.

Tabelle 4-63: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US Standorte

	Placebo		Caplacizumab		Ergebnisse		
	N	Durchschnitt (Standardabweichung)	N	Durchschnitt (Standardabweichung)	Koeffizient	P-Wert	Hedges'g
Anzahl an Krankenhaustagen, Gesamtstudienzeitraum	51	17.7 (14.0)	61	12.4 (8.4)	-5.26	0.020	0.46
Anzahl an Krankenhaustagen, DB Zeitraum	51	15.8 (11.4)	61	10.2 (6.0)	-5.63	0.002	0.63
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, Gesamtstudienzeitraum	20	11.6 (13.3)	27	3.7 (2.2)	-7.88	0.011	0.88
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, DB Zeitraum	20	11.1 (12.1)	27	3.4 (2.1)	-7.61	0.008	0.93

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

Wenn man US-amerikanische und türkische Studienzentren aus dem Analyseset ausschließt, reduziert die Caplacizumab-Therapie die Anzahl der Krankenhausaufenthalte im Durchschnitt um 5,16 Tage ($p=0,033$) im gesamten Studienzeitraum und in etwa in gleicher Höhe (5,65 Tage; $p=0,003$) im DB Behandlungszeitraum (Tabelle 4-64). Hedges'g zeigt an, dass in der gesamten Studienzeit ein geringer bis mittlerer Effekt (Hedges'g=0.45) und ein mittlerer Effekt während der Behandlungszeit vorliegt (Hedges'g=0,63).

Darüber hinaus wird die Anzahl der Tage auf der Intensivstation mit der Caplacizumab-Therapie in beiden Studienperioden um durchschnittlich mehr als 7 Tage reduziert. Hedges'g zeigt für beide Perioden eine starke Wirkung von Caplacizumab im Vergleich zum Placebo-Arm.

Tabelle 4-64: Subgruppe Krankenhausstandort – Ausschluss der US & türkischen Standorte

	Placebo		Caplacizumab		Ergebnisse		
	N	Durchschnitt (Standard- abweichung)	N	Durchschnitt (Standard- abweichung)	Koeffizient	p- Wert	Hedges'g
Anzahl an Krankenhaustagen, Gesamtstudienzeitraum	46	18.1 (14.4)	57	12.9 (8.4)	-5.16	0.033	0.45
Anzahl an Krankenhaustagen, DB Zeitraum	46	16.2 (11.4)	57	10.5 (5.1)	-5.65	0.003	0.63
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, Gesamtstudienzeitraum	20	11.6 (13.3)	25	3.6 (2.3)	-7.91	0.011	0.87
Anzahl an Tagen auf der Intensivstation, DB Zeitraum	20	11.1 (12.1)	25	3.4 (2.2)	-7.65	0.008	0.92

Fazit: Rituximab Subanalysen

Generell ist die geringe Stichprobengröße und die geringe Anzahl von Patienten mit den jeweiligen Ereignissen in den drei Szenarien erwähnenswert. Jedenfalls war der kombinierte Endpunkt, bestehend aus Patienten mit aTTP-bedingtem Tod, einem Wiederauftreten von aTTP oder mindestens einem schwerwiegenden thromboembolischen Ereignis, im Caplacizumab-Behandlungsarm unabhängig vom Szenario durchweg signifikant überlegen. Darüber hinaus zeigten alle ausgewählten Ereignisse numerisch einen Vorteil zugunsten von Caplacizumab.

In den Szenarien, in denen Patienten mit Rituximab initial (Szenario B) bzw. im Verlauf der Studie (Szenario C) ausgeschlossen wurden, waren auch die Anzahl der Exazerbationen signifikant zugunsten der Caplacizumab-Therapie.

Hinsichtlich der Sicherheit gab es keinen Unterschied zwischen Caplacizumab und Placebo für eines der drei untersuchten Szenarien. Wenn ein Unterschied festgestellt wurde, war dieser gering und zugunsten von Caplacizumab.

Der Ausschluss von US-amerikanischen und türkischen Studienzentren hat weder die Anzahl der Krankenhausaufenthalte noch die Tage auf der Intensivstation wesentlich verändert. Auch die Rituximab-Szenarien änderten nichts an der Interpretation der Krankenhausaufenthalte und der ITS-Tage. Eine Caplacizumab Therapie kann die Tage im Krankenhaus und auf der Intensivstation unabhängig von Studienort und Rituximab-Verabreichung deutlich verkürzen, weshalb die Studiendaten auch auf den deutschen Versorgungskontext angewendet werden können.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Caplacizumab bei allen aTTP-Patienten unabhängig von einer möglichen Rituximab-Verabreichung wirksam und sicher ist.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie HERCULE S	(Ablynx NV, 2016)	Ablynx NV. CLINICAL STUDY PROTOCOL ALX0681-C301: A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (20.7.2016/Version 3.0: Final). 2018.
	(Ablynx NV, 2018a)	Ablynx NV. CLINICAL STUDY REPORT ALX0681-C301 (HERCULES): A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (18.6.2018/Version 2.0: Final). 2018.
	(Ablynx NV, 2017)	Ablynx NV. STATISTICAL ANALYSIS PLAN ALX0681-C301: A Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (14.9.2017/Version 1.1: Final). 2018.

(clinicaltrials.gov, 2015)	clinicaltrials.gov. Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (=HERCULES)(NCT02553317): https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317 ; 2015 [updated November. Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317 . (last access: 22.05.2020)
(EU Clinical Trials Register, 2016b)	EU Clinical Trials Register. A Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (= HERCULES) (EudraCT number: 2015-001098-42) 2016 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001098-42/DE . (last access: 22.05.2020)
(ICTRP Search Portal of the WHO, 2015)	ICTRP Search Portal of the WHO. A Phase III trial with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (EUCTR2015-001098-42-BE) 2015 [Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001098-42-BE . (last access: 22.05.2020)
(PharmNet.Bund, 2015)	PharmNet.Bund. 2015-001098-42 - A Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura 2015 [Available from: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html . (last access: 22.05.2020)
(Sanofi, 2019a)	SANOFI. 2019. Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG ALX-0081/Caplacizumab/ ALX0681-C301 EudraCT-Number: 2015-001098-42 [Online]. Arzneimittelinformationssystem (AMIS). Available: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673449-1-0-2C298D-20190130174755.pdf [Accessed 22.05.2020].

	(Scully et al., 2019)	SCULLY, M., CATALAND, S. R., PEYVANDI, F., COPPO, P., KNOL, P., KREMER HOVINGA, J. A., METJIAN, A., DE LA RUBIA, J., PAVENSKI, K., CALLEWAERT, F., BISWAS, D., DE WINTER, H. & ZELDIN, R. K. 2019. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>New England Journal of Medicine</i> , 380, 335-346.
	(Knoebl et al., 2020)	KNOEBL, P., CATALAND, S., PEYVANDI, F., COPPO, P., SCULLY, M., KREMER HOVINGA, J. A., METJIAN, A., DE LA RUBIA, J., PAVENSKI, K., MINKUE MI EDOU, J., DE WINTER, H. & CALLEWAERT, F. 2020. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> , 18, 479-484.
Zusätzliche Analysen für den G-BA	(Ablynx NV, 2018b)	Ablynx NV. Statistical Analysis Plan - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis, request by the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 31.07.2018). 2018.
	(Ablynx NV, 2018c)	Ablynx NV. Statistical Analysis Report V1.0 - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis for submission at the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 26.09.2018). 2018.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige**

Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Tabelle 4-74: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ALX0681-C302 POST-HERCULES	Nein	Ja	Laufend	Maximum 36 Monate	Arm 1: Caplacizumab
NCT04074187 EFC16297 U1111-1223-4914	Nein	Ja	Laufend	Nicht zutreffend (Status: Rekrutierend)	Arm 1: Caplacizumab
ALX0681-C102 NCT02189733	Nein	Ja	Abgeschlossen	Maximal Tag 43 (Sicherheit)	Arm 1: Caplacizumab
ALX0681-C103 NCT03172208	Nein	Ja	Abgeschlossen	28 Tage (1-Dosis) oder 34 Tage (multiple Dosen)	Biological: Caplacizumab Dosis 1 iv (single-dose) Biological: Caplacizumab Dosis 2 iv (single-dose) Biological: Caplacizumab Dosis 2 sc (single-dose) Biological: Caplacizumab Dosis 2 sc (multiple-dose) Other: Placebo iv (single-dose) Other: Placebo sc (single-dose) Other: Placebo sc (multiple-dose)
ALX-0081-2.1/09 NCT01020383	Nein	Ja	Abgeschlossen	30 Tage	Arm 1: ALX-0081 Arm 2: GPIIb/IIIa inhibitor

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-74 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-74 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus zum 18.05.2020 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-74 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALX0681-C302 POST-HERCULES	Folgestudie für Patienten, welche die Studie ALX0681-C301 (HERCULES) abgeschlossen haben (Post-HERCULES) Falsche Population (ausschließlich Erwachsene) Derzeit laufend, es liegen noch keine Ergebnisse vor siehe Anhang-4D4 Studie Nr. 1
ALX-0081-2.1/09 NCT01020383	Falsche Indikation (high risk percutaneous coronary intervention (PCI)) und falsche Population (ausschließlich Erwachsene), siehe Anhang-4D4 Studie Nr. 2
ALX0681-C102 NCT02189733	Falsche Indikation (healthy male) und falsche Population (ausschließlich Erwachsene), siehe Anhang-4D4 Studie Nr. 3
ALX0681-C103 NCT03172208	Falsche Indikation (healthy male) und falsche Population (ausschließlich Erwachsene), siehe Anhang-4D4 Studie Nr. 4
NCT04074187 EFC16297 U1111-1223-4914	Falsche Population (ausschließlich Erwachsene) Derzeit laufend, es liegen noch keine Ergebnisse vor siehe Anhang-4D4 Studie Nr. 5

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

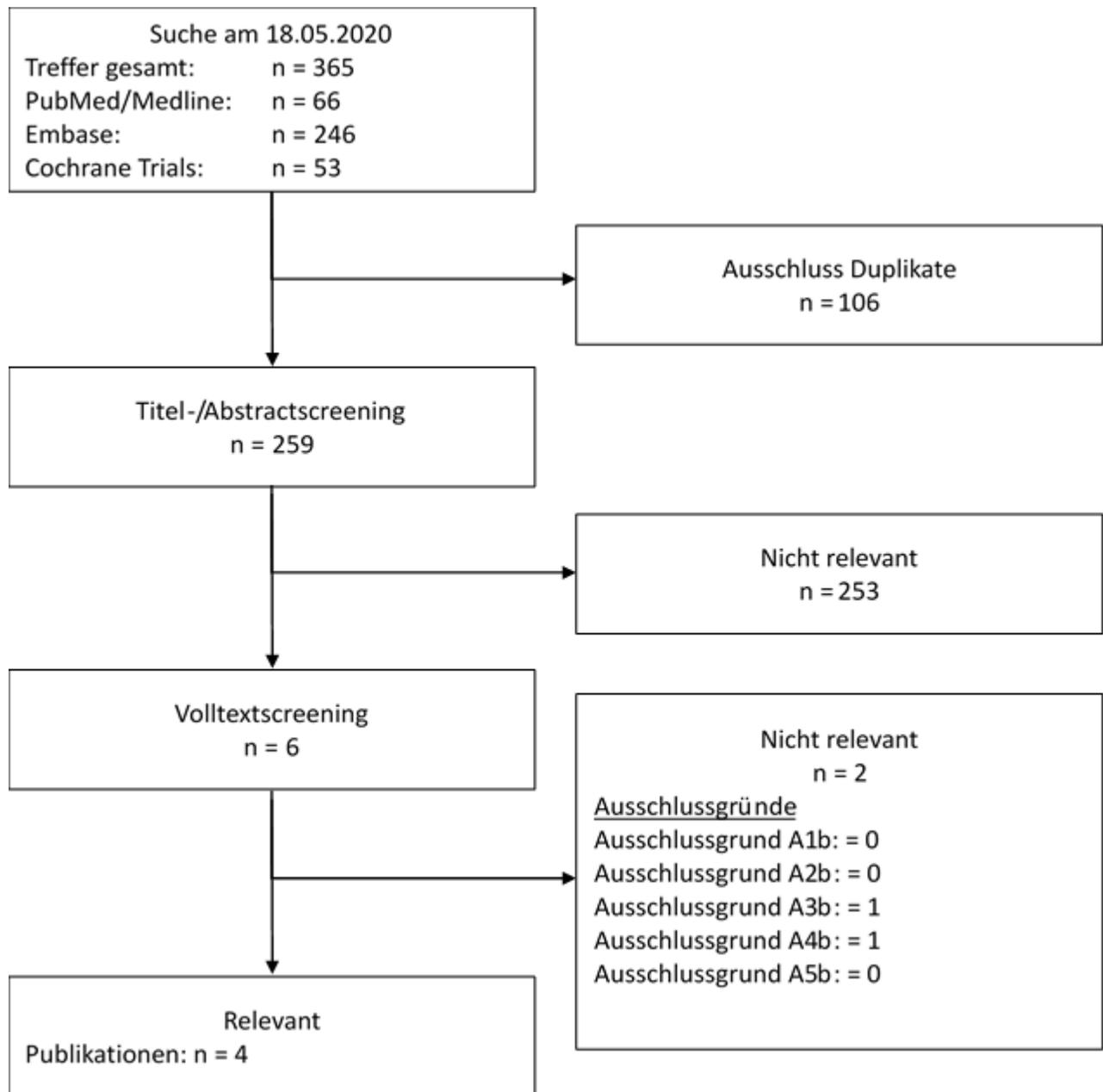


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach der bestverfügbaren Evidenz von Caplacizumab bei Anwendung bei Kinder und Jugendlichen

Die Suche wurde zuletzt am 18.05.2020 durchgeführt. Die elektronische Datenbanksuche beinhaltete PubMed (MEDLINE), EMBASE und COCHRANE CENTRAL, worüber insgesamt 365 potentielle Artikel identifiziert wurden (siehe Abbildung 4-7).

Nach der Entfernung von 106 Duplikaten blieben 259 Titel und Abstracts erhalten, welche auf Relevanz überprüft wurden. Nach Titel und Abstract Bewertung wurden 253 Artikel

ausgeschlossen, sodass 6 Volltextartikel überprüft wurden. Von diesen wurden weitere 2 Artikel wegen Irrelevanz zur Fragestellung ausgeschlossen. Ausgeschlossene Referenzen wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4C4 dokumentiert.

Es konnten zwei Einzelfallberichte identifiziert werden: Bhoopalan et al. (2019) und Kaczmarek et al. (2019).

Des Weiteren konnten zwei Publikationen von Sargentini et al. zum pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell identifiziert werden (Sargentini et al., 2019, Sargentini-Maier et al., 2019), welches die Anpassung der Dosierung von Caplacizumab an die Zielgruppe Kinder und Jugendliche dokumentiert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-76: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine weiteren relevanten Studien				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es konnten keine weiteren Studien als die in Kapitel 4.3.1.1.3 bereits identifizierten gefunden werden. Drei Studien wurden bereits wegen falscher Indikation und falscher Population ausgeschlossen werden (vgl Kapitel 4.3.2.3.1.1). Die zwei noch laufenden Studien im Anwendungsgebiet müssen wegen falscher Population ebenfalls ausgeschlossen werden, da ausschließlich erwachsene Patienten inkludiert sind. Dabei handelt es sich um die Studien:

ALX0681-C302: POST-HERCULES: Registereinträge EudraCT: 2016-001503-23 (EU Clinical Trials Register, 2016c), Clinicaltrial.gov: NCT02878603 (clinicaltrials.gov, 2020), ICTRP Search Portal of the WHO: (ICTRP Search Portal of the WHO, 2016), PharmNet.Bund: (PharmNet.Bund, 2016).

EFC16297, U1111-1223-4914: Registereinträge: EudraCT: nicht gelistet, Clinicaltrial.gov: NCT04074187 (clinicaltrials.gov, 2019), ICTRP Search Portal of the WHO: (ICTRP Search Portal of the WHO, 2019), PharmNet.Bund: nicht gelistet.

Eine Suche in den obigen Datenbanken mit einem zusätzlichen Filter nach Kinder/Jugendlichen (ICTRP: Search for clinical trials in children, EU Clinical Trials: Paediatric Studies, ClinicalTrials.gov: Child (birth–17), PharmNet.Bund: Under eighteen) brachte keine Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-76 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 22.05.2020 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Tabelle 4-77: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine weiteren relevanten Studien				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es konnten keine weiteren Studien in Ergänzung zu Kapitel 4.3.1.1.4 in der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-77 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-77 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 22.05.2020 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-78: Studienpool – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht-randomisiert, nicht-kontrolliert - Einzelfallberichte						
Kaczmarek et al. (2019)	nein	nein	Ja	nein	nein	ja (Kaczmarek et al., 2019)
Bhoopalan et al. (2019)	nein	nein	Ja	nein	nein	ja (Bhoopalan et al., 2019)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-79: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitt	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
Kaczmarek et al. (2019)	Einzelfallbericht , nicht randomisiert, nicht kontrolliert	<p>Eine jugendliche, weibliche Person</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter: 10 Jahre (bei Episode 1); 13 Jahre (bei Episode 2) <p>Episode 1: Symptome: akut einsetzendes Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen und Erbrechen</p> <p>Laborwerte bei Hospitalisierung: Leichte Niereninsuffizienz (Kreatinin 0,93 mg/dL), Coombs-</p>	<p>Episode 1: Plasmaaustausch (Tag 6 bis Tag 49), Kortikosteroide (500 mg/m² für 3 Tage, dann ab 60 mg/m² verjüngt), Mycophenolat-Mofetil (MMF, Tag 1), Rituximab (375 mg/m²)</p> <p>Episode 2: Plasmaaustausch (ab Tag 2 täglich, ab Tag 6 jeden 2. Tag bis Tag 14), Kortikosteroide (500 mg/m² an drei aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von 60 mg/m²)</p>	Studiendauer: 2 Episoden über einen Zeitraum von annäherungsweise 3 Jahren und 69 Tagen (dies entspricht 1.164 Tage)	<p>Charité, Berlin</p> <p>Behandlungsdauer: Episode 1: 144 Tage (Tag 6 bis Tag 150) Episode 2: 69 Tage</p> <p>Anmerkungen: - zu Episode 1: Die Behandlungsdauer von 144 Tagen wurde von einem beteiligten Studienautor bestätigt. - zu Episode 2: Die Behandlungsdauer von 69 Tagen wurde von einem beteiligten Studienautor bestätigt (die gesamte Therapiedauer von 69</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen der Thrombozytenzahlen • Tage auf der Intensivstation • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitt	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
		negative hämolytische Anämie (LDH 1842 U/L, Hämoglobin 6,7 g/dL), niedrige Thrombozytenzahl (9/nL) und Schistozysten (> 5%), Troponin-T bei 74 ng/L <u>Episode 2:</u> Symptome: Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit und Hämaturie Laborwerte bei Hospitalisierung: Nierenfunktion im oberen Normalbereich (Kreatinin 0,84 mg/dL), Coombs-negative hämolytische Anämie (Hämoglobin 6,0 g/dL, LDH 1440 U/L), niedrige Thrombozytenzahl (12/nL)	täglich) und MMF (500 mg zweimal täglich), Caplacizumab ab Tag 3 (10 mg täglich über 30 Tage, subkutan, keine erste i.v. Dosierung); nach Entlassung erfolgte eine ambulante Gabe von Caplacizumab für insgesamt 30 Tage (10 mg/Tag subkutan)		Tagen ist in der Abbildung zu sehen).	

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitt	Ort und Zeitraum der Durchführung	Patientenrelevante Endpunkte
Bhoopalan et al. (2019)	Einzelfallbericht , nicht randomisiert, nicht kontrolliert	Eine jugendliche, weibliche Person <ul style="list-style-type: none"> Alter: 15 Jahre <p>Symptome bei Hospitalisierung: schwere Kopfschmerzen, Anämie, Thrombozytopenie</p> <p>Laborwerte bei Hospitalisierung: Anzahl weißer Blutkörperchen 7800/\squareL, Hämoglobin 6,5 mg/dL, Thrombozyten 7000/\squareL</p>	Plasmaaustausch (Tag 2 bis Tag 16), Prednison 1 mg/kg/Tag, Methylprednisolon (1000 mg täglich, Tag 5 bis Tag 7), Rituximab (375 mg/m ² , Tag 9, wöchentlich, insgesamt 4 Dosen), und Methylprednisolon (1000 mg täglich, Tag 11 bis Tag 13), gefolgt von täglichem Prednison (1 mg/kg/Tag), Ciplacizumab (10 mg/Tag, Tag 13 bis Tag 46). Es ist unklar, an welchem Tag die Patientin entlassen wurde und wie lange die ambulante Gabe von Ciplacizumab erfolgte.	36 Tage	Krankenhaus in USA, Behandlungsdauer: 36 Tage	Thrombozytopenisches Ansprechen

Tabelle 4-80: Charakterisierung der Interventionen – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
Kaczmarek et al. (2019)	<p><u>Episode 1:</u> 6 Tage nach der Aufnahme wurde mit PA zusammen mit Kortikosteroiden (500 mg/m² für 3 Tage, dann ab 60 mg/m² verjüngt) begonnen. Mycophenolat-Mofetil (MMF) wurde hinzugefügt, und PA wurde jeden zweiten Tag bis 49 Tage nach der Aufnahme fortgesetzt, bis sich die Aktivität von ADAMTS13 (58%) und Antigen (1,23 µg/mL) normalisierten und der Antikörper danach nicht mehr nachweisbar war. Die Thrombozytenzahl normalisierte sich. Rituximab wurde einmal verabreicht (375 mg/m²); die CD19/20-Zählung blieb jedoch 2 Wochen nach der Verabreichung normal. Das Kind wurde entlassen, und 5 Monate nach der Aufnahme wurde MMF abgesetzt (mit einer verbleibenden Proteinurie von 0,4 g/g Prot/Crea, die 12 Monate später verschwand). Eine transiente Thrombozytopenie trat 1,5 Jahre später auf (74/nL), normalisierte sich aber innerhalb von 10 Tagen ohne jeglichen Eingriff. Ihr weiterer Verlauf war unauffällig.</p> <p><u>Episode 2:</u> PA am zweiten Tag begonnen (1,5 x Plasmavolumen) und 4 Tage lang täglich fortgesetzt, dann auf jeden zweiten Tag umgestellt. Zusätzlich wurden Kortikosteroide (500 mg/m² an drei aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von 60 mg/m² täglich) und MMF (500 mg zweimal täglich) verabreicht. Caplacizumab wurde an Tag 3 begonnen (10 mg täglich über 30 Tage, subkutan, keine erste i.v. Dosierung). PA wurde nach 14 Tagen abgesetzt. Das Kind wurde entlassen und setzte Caplacizumab ambulant für insgesamt 30 Tage fort (10 mg/Tag subkutan).</p>	
Bhoopalan et al. (2019)	<p>Plasmaaustausch (Tag 2 bis Tag 16), Prednison 1 mg/kg/Tag, Methylprednisolon (1000 mg täglich, Tag 5 bis Tag 7), Rituximab (375 mg/m², Tag 9, wöchentlich, insgesamt 4 Dosen), und Methylprednisolon (1000 mg täglich, Tag 11 bis Tag 13), gefolgt von täglichem Prednison (1 mg/kg/Tag), Caplacizumab (10 mg/Tag, Tag 13 bis Tag 46)</p>	

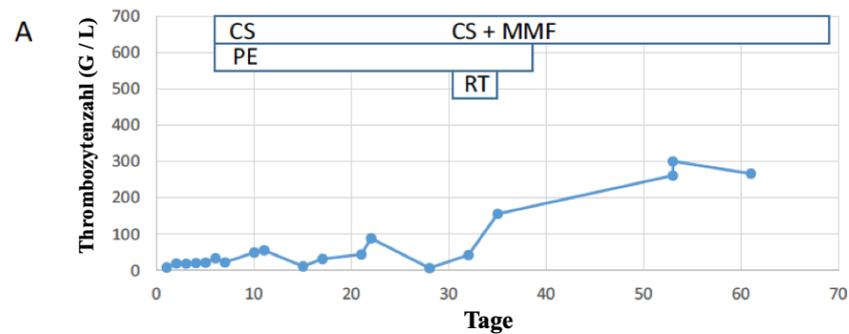
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-81: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel

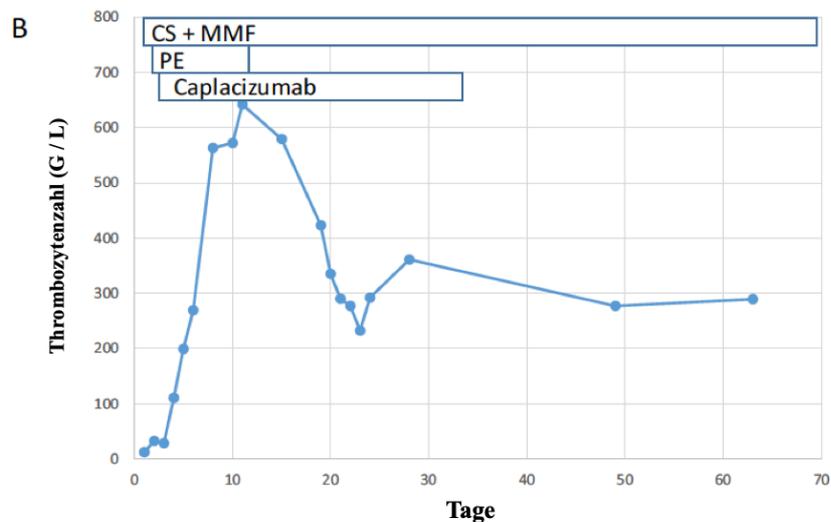
Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	Thrombozytenzahl	ADAMTS13 Aktivität <5% (%)	ADAMTS13 Aktivität <10% (%)	ADAMTS13 Aktivität <40% (%)
Kaczmarek et al. (2019)							
Episode 1 (keine Gabe von Caplacizumab)	1	10	100	0,009 / μL (Tag 1)*	100 (Tag 4)	0 (Tag 17)	100 (Tag 17)
Episode 2 (Gabe von Caplacizumab)	1	13	100	0,0012 / μL (Tag 1)*	100 (Tag 2)	0 (Tag 7)	0 (Tag 7)
Bhoopalan et al. (2019)	1	15	100	17,000 / μL (Tag 7) 189,000 / μL (Tag 16)	n. a.	n. a.	n. a.

* Diese Zahlen basieren auf den Abbildungen A und B der öffentlich zugänglichen Publikation. Exakte Zahlenangaben sind im Fließtext nicht vorhanden, ein klinischer Studienbericht liegt nicht vor.

Grafik A in der nachfolgenden Abbildung 4-8 zeigt den Verlauf der Thrombozytenzahlen während der ersten Episode, die ein sehr langsames Thrombozyten- und klinisches Ansprechen deutlich veranschaulicht. Grafik B demonstriert nachdrücklich das schnelle klinische Ansprechen und die Normalisierung der Thrombozytenzahlen.



ADAMTS13	Tag 4	Tag 17	Tag 49	
Antigen	0.07	0.31	0.71	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	32	59	Norm: 40-120 %
Antibody	> 85	2.3	n.d.	Norm: < 12 IU/mL

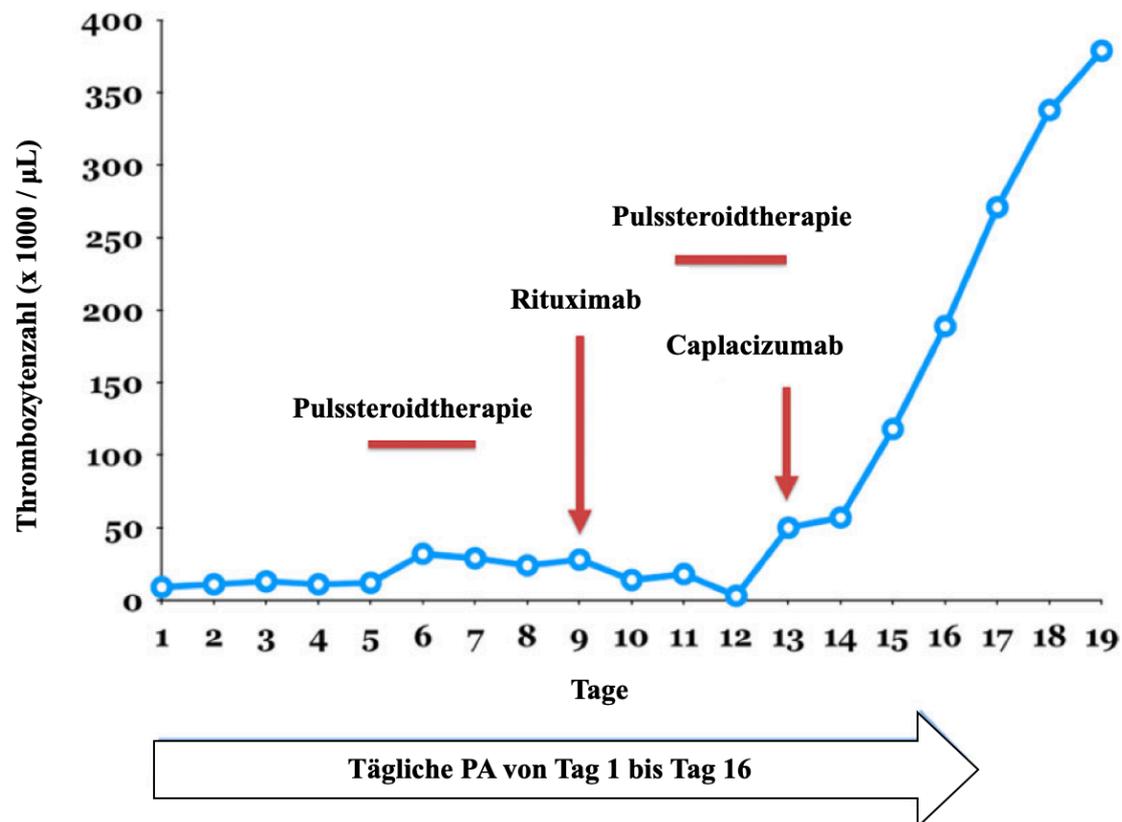


ADAMTS13	Tag 2	Tag 7	Tag 14	Tag 40	
Antigen	0.07	0.42	0.39	0.61	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	49	42	62	Norm: 40-120 %
Antibody	57.4	0.9	1.3	0.3	Norm: < 12 IU/mL

Legende: A Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten Episode der aTTP. ADAMTS13-bezogene Parameter sind angegeben. CS, Kortikosteroide; PE, Plasmaaustausch; MMF, Mycophenolatmofetil; RT, Rituximab. B Verlauf der Thrombozytenzahl während der zweiten Episode der aTTP. Es werden ADAMTS13-bezogene Parameter angegeben.

Abbildung 4-8: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

Nachfolgende Abbildung 4-9 demonstriert deutlich das suboptimale Thrombozytenansprechen trotz der Behandlung mit PA und der Intensivierung der immunsuppressiven Therapie über die ersten 12 Tage und zeigt auf, dass sich die Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Gabe von Caplacizumab (Tag 13) normalisierten. In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden.



Legende: Diagramm mit der Entwicklung der Thrombozytenzahl von der Aufnahme bis zur Entlassung einer Patientin. Nach Beginn des oralen Prednison- und täglichen Plasmaaustauschs erhielt die Patientin eine Dosis Rituximab und zwei Gaben hochdosierten Pulssteroids (Methylprednisolon 1000 mg/Tag x 3 Tage) mit suboptimalem Ansprechen, bevor an Tag 13 nach Aufnahme Caplacizumab verabreicht wurde. Es wird nicht angegeben, über wieviele Tage sich die ambulante Gabe von Caplacizumab erstreckt

Abbildung 4-9: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Kaczmarek et al. (2019):

Während einer ersten Episode wurde ein 10-jähriges Mädchen wegen einer aTTP eingeliefert. PA und eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil wurden eingeleitet. Der Verlauf wurde durch eine katheterassozierte Septikämie und eine sehr langsame hämatologische und klinische Genesung erschwert. Die Thrombozytenzahl normalisierte sich am 40. Tag nach Aufnahme und Behandlungsbeginn. Drei Jahre später stellte sich das Kind erneut mit einer aTTP-Episode vor. Während dieser zweiten Episode wurde Caplacizumab zusammen mit PA und einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 4 Tagen nach der Aufnahme eingeführt. Bei diesem Schema normalisierte sich die Thrombozytenzahl innerhalb von 3 Tagen nach der Behandlung, und die PA-Behandlung konnte nach insgesamt 14 Tagen abgebrochen werden. Das Kind konnte entlassen werden, und Caplacizumab wurde bis zum 30. Tag nach der Aufnahme ambulant weiter verabreicht. Unerwünschte Ereignisse während der Anwendung von Caplacizumab traten nicht auf. (Kaczmarek et al., 2019)

Kaczmarek et al. (2019) berichten über zwei Episoden von rezidivierender aTTP bei einem 10- bzw. 13-jährigen Mädchen: ohne und mit Gabe von Caplacizumab. Die Behandlungsdauer betrug 144 Tage in Episode 1 und 69 Tage in Episode 2. Die Behandlungsdauer in Episode 1 von 144 Tagen wurde von einem beteiligten Studienautor bestätigt. Die Behandlungsdauer in Episode 2 von 69 Tagen wurde von einem beteiligten Studienautor bestätigt.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Daten von Kaczmarek et al. (2019) im deutschen Versorgungskontext (Charité, Berlin) generiert wurden.

Bhoopalan et al. (2019):

Die Patientin wurde nach Aufnahme mit PA und Prednison (1 mg / kg / Tag) behandelt. Nach einer Woche PA waren ihre Thrombozyten auf nur 17 000 / μ L angestiegen. Angesichts des schlechten Ansprechens auf PA wurde die Gabe von Rituximab (375 mg / m² Körperoberfläche) wöchentlich und Methylprednisolon (1000 mg täglich) für drei Tage

eingeleitet, gefolgt von täglichem Prednison (1 mg / kg / Tag). Trotz angemessener Immunsuppression und täglicher PA über fast 2 Wochen stiegen ihre Thrombozyten nie über 50.000 pro Tag an. Da sie auf die Standard-aTTP-Therapie nicht adäquat ansprach, wurde sie als refraktär eingestuft. Drei Tage nach Beginn der Behandlung mit Caplacizumab stieg ihre Thrombozytenzahl auf 189 000 / μL . Der PA wurde nach 16 Tagen gestoppt. Die Patientin erhielt 30 Tage lang nach Absetzen des PA Caplacizumab. Caplacizumab führte somit zu einer raschen Erhöhung der Thrombozytenzahlen und spielte eine wichtige Rolle bei der Genesung der Patientin. Die Patientin wies sechs Monate nach der Hospitalisierung normale Thrombozytenzahlen auf. Daher sollte Caplacizumab als eine Option für pädiatrische Patienten mit aTTP in Betracht gezogen werden. (Bhoopalan et al., 2019)

Bhoopalan et al. (2019) berichten über die Anwendung von Caplacizumab bei einem 15-jährigen Mädchen. Die Behandlungsdauer betrug 36 Tage.

Unterschiede zwischen den Einzelfallberichten:

Kaczmarek et al. (2019) berichten zwei Episoden einer Patientin mit rezidivierender aTTP im Alter von 10-13 Jahren, Bhoopalan et al. (2019) hingegen nur von einer Episode einer Patientin mit einer aTTP im Alter von 15 Jahren.

Zusammenfassung:

Die Behandlung mit Caplacizumab war bei insgesamt zwei Kindern mit rezidivierender aTTP sicher und wirksam. Im Hinblick auf diese potenziell lebensbedrohliche Erkrankung stellt die zusätzliche Anwendung von Caplacizumab eine neue Option zur Senkung der Morbidität und Mortalität und zur Verbesserung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP dar. (Kaczmarek et al., 2019)

Caplacizumab führte zu einer raschen Erhöhung der Thrombozytenzahl und spielte eine wichtige Rolle bei der Genesung des Patienten. Die Patientin wies sechs Monate nach der Hospitalisierung normale Thrombozytenzahlen auf. Daher sollte Caplacizumab als eine Option für pädiatrische Patienten mit aTTP in Betracht gezogen werden. (Bhoopalan et al., 2019)

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-82: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Einzelfallberichte mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Kaczmarek et al. (2019)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
Bhoopalan et al. (2019)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Kaczmarek et al. (2019) und Bhoopalan et al. (2019) berichten jeweils von einem Einzelfall bei jeweils einer jugendlichen Patientin.

Kaczmarek et al. (2019) berichten von zwei Episoden einer Patientin mit rezidivierender aTTP. Bhoopalan et al. (2019) berichten von einer Episode einer Patientin mit einer aTTP.

Es erfolgte keine Analyse jeglicher Endpunkte nach dem Intention-to-treat (ITT) Ansatz. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Zusammenfassung

Bei den dargestellten Daten von Kaczmarek et al. (2019) und Bhoopalan et al. (2019) handelt es sich um Einzelfallberichte. Demnach sind weder die Patienten noch die behandelnden Personen und Endpunkterheber verblindet. Weiterhin existiert keine Vergleichsgruppe mit entsprechendem Komparator. Insgesamt ergibt sich aufgrund dessen ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotenzial.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtmortalität	Thrombozytopenisches Ansprechen	Tage auf der ITS	Unerwünschte Ereignisse
Kaczmarek et al. (2019)	ja	ja	ja	ja
Bhoopalan et al. (2019)	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Kaczmarek et al. (2019)	Einzelfallbericht. Studienteilnehmer lebte nach Bericht noch.
Bhoopalan et al. (2019)	Einzelfallbericht. Studienteilnehmer lebte nach Bericht noch.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Gesamtmortalität ist per se patientenrelevant. Es gab keinen Studienzeitraum per se, weshalb man lediglich die Aussage treffen kann, dass der Patient währenddessen nicht verstorben ist. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, weshalb die Ergebnisse der Einzelfallberichte von Kaczmarek et al. (2019) und Bhoopalan et al. (2019) als nicht verzerrt betrachtet werden können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde dennoch aufgrund des Studiendesigns als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Kaczmarek et al. (2019) und Bhoopalan et al. (2019):

Die Patientin verstarb nicht während der Studienbehandlungszeit.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Daten von Kaczmarek et al. (2019) im deutschen Versorgungskontext generiert wurden (Charité, Berlin).

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

4.3.2.3.3.2 Thrombozytopenisches Ansprechen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunktes Ansprechen der Thrombozyten– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Kaczmarek et al. (2019)	Messung der Thrombozytenzahl (genaue Erhebung unklar, da lediglich Vorlage der Publikation)
Bhoopalan et al. (2019)	Messung der Thrombozytenzahl (genaue Erhebung unklar, da lediglich Vorlage der Publikation)

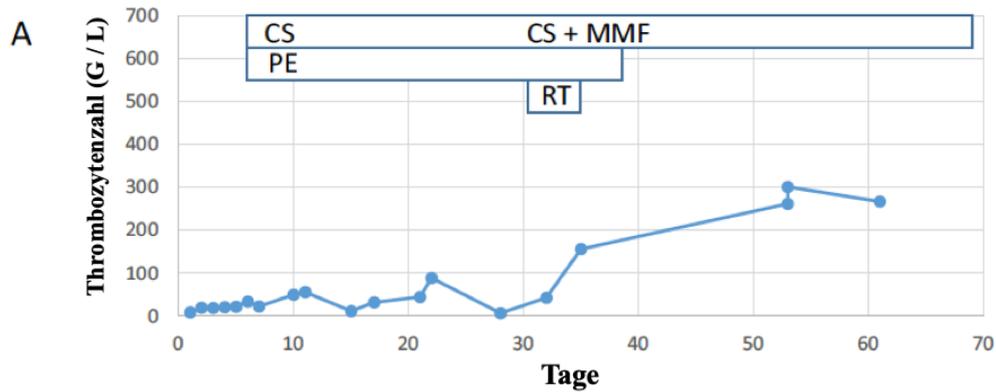
Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde aufgrund des Studiendesigns (Einzelfallbericht) als hoch eingestuft.

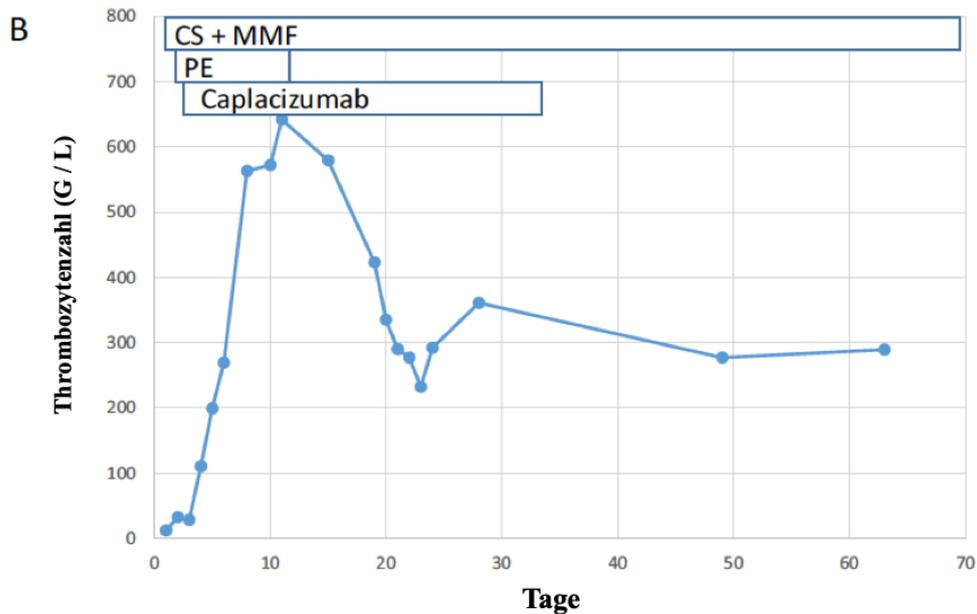
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Kaczmarek et al. (2019):

Die Thrombozytenzahl war innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Gabe von Caplacizumab in Episode 2 wiederhergestellt. Grafik A in der nachfolgenden Abbildung 4-10 zeigt den Verlauf der Thrombozytenzahlen während der ersten Episode, die ein sehr langsames Thrombozyten- und klinisches Ansprechen deutlich veranschaulicht. Grafik B demonstriert nachdrücklich das schnelle klinische Ansprechen und die Normalisierung der Thrombozytenzahlen unter dem Einsatz von Caplacizumab.



ADAMTS13	Tag 4	Tag 17	Tag 49	
Antigen	0.07	0.31	0.71	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	32	59	Norm: 40-120 %
Antibody	> 85	2.3	n.d.	Norm: < 12 IU/mL



ADAMTS13	Tag 2	Tag 7	Tag 14	Tag 40	
Antigen	0.07	0.42	0.39	0.61	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	49	42	62	Norm: 40-120 %
Antibody	57.4	0.9	1.3	0.3	Norm: < 12 IU/mL

Legende: A Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten Episode der aTTP. ADAMTS13-bezogene Parameter sind angegeben. CS, Kortikosteroide; PE, Plasmaaustausch; MMF, Mycophenolatmofetil; RT, Rituximab. B Verlauf der Thrombozytenzahl während der zweiten Episode der aTTP. Es werden ADAMTS13-bezogene Parameter angegeben.

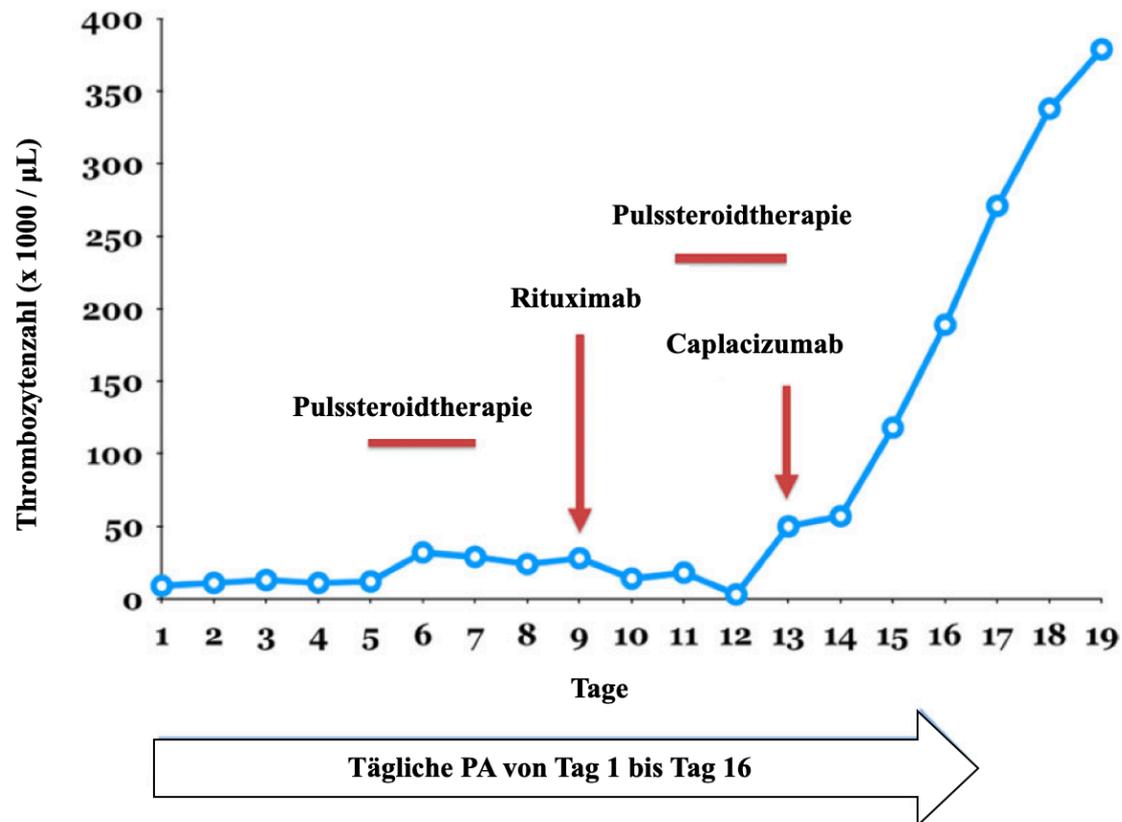
Abbildung 4-10: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Daten von Kaczmarek et al. (2019) im deutschen Versorgungskontext generiert wurden (Charité, Berlin).

Bhoopalan et al. (2019):

Das Thrombozytenansprechen war trotz der Behandlung mit PA und der Intensivierung der immunsuppressiven Therapie über die ersten 12 Tage suboptimal und kritisch. Nach Beginn der anschließenden Caplacizumab Therapie normalisierten sich die Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Gabe (Tag 13). In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden und die Patientin erhielt 30 Tage lang nach Absetzen der PA Caplacizumab. Die Patientin wies sechs Monate nach Hospitalisierung weiterhin normale Thrombozytenzahlen auf.

Nachfolgende Abbildung 4-11 demonstriert deutlich das suboptimale Thrombozytenansprechen trotz der Behandlung mit PA und der Intensivierung der immunsuppressiven Therapie über die ersten 12 Tage und zeigt auf, dass sich die Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Gabe von Caplacizumab (Tag 13) normalisierten. In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden.



Legende: Diagramm mit der Entwicklung der Thrombozytenzahl von der Aufnahme bis zur Entlassung einer Patientin. Nach Beginn des oralen Prednison- und täglichen Plasmaaustauschs erhielt die Patientin eine Dosis Rituximab und zwei Gaben hochdosierten Pulssteroids (Methylprednisolon 1000 mg/Tag x 3 Tage) mit suboptimalem Ansprechen, bevor an Tag 13 nach Aufnahme Caplacizumab verabreicht wurde. Es wird nicht angegeben, über wieviele Tage sich die ambulante Gabe von Caplacizumab erstreckt

Abbildung 4-11: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

4.3.2.3.3 Endpunkt Tage auf der Intensivstation (ITS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunktes Tage auf der ITS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Kaczmarek et al. (2019)	Intensivstationsaufenthalt eines Patienten aufgrund einer aTTP Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung (basierend auf der vorliegenden Publikation)
Bhoopalan et al. (2019)	Intensivstationsaufenthalt eines Patienten aufgrund einer aTTP Diagnosestellung und damit zusammenhängender Behandlung (basierend auf der vorliegenden Publikation)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Aufenthalte auf der ITS sind objektiv definiert als Patienteneinweisung nach bzw. durch eine Diagnose einer TTP auf eine Intensivstation. Aufenthalte auf der Intensivstation sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Einzelfallberichte von Kaczmarek et al. (2019) und Bhoopalan et al. (2019) wurde dennoch aufgrund des Studiendesigns als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Kaczmarek et al. (2019):

Eine Behandlung auf der Intensivstation war nicht erforderlich, und die Patientin konnte frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden, um Caplacizumab ambulant zu erhalten.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Daten von Kaczmarek et al. (2019) im deutschen Versorgungskontext generiert wurden (Charité, Berlin).

Bhoopalan et al. (2019):

Eine Behandlung auf der Intensivstation war nicht erforderlich.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

4.3.2.3.4 Endpunkte zur Sicherheit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte zur Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Kaczmarek et al. (2019)	Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert. (basierend auf der vorliegenden Publikation)
Bhoopalan et al. (2019)	Unerwünschte Ereignisse (UE) waren alle Erkrankungen, Symptome oder medizinisch relevante Parameter, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Studie neu auftraten oder sich verschlimmerten, unabhängig davon, ob ein ursächlicher Zusammenhang zur Studienmedikation bestand oder nicht. Alle UEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Studienende dokumentiert. (basierend auf der vorliegenden Publikation)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Einzelfallberichte von Kaczmarek et al. (2019) und Bhoopalan et al. (2019) wurde dennoch aufgrund des Studiendesigns als hoch eingestuft

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Kaczmarek et al. (2019):

Episode 1 (keine Caplacizumab Behandlung):

Am 11. Tag musste der Zentralkatheter aufgrund einer Septikämie (Staphylococcus aureus) ersetzt werden. Eine transiente Thrombozytopenie trat 1,5 Jahre später auf (74/nL), normalisierte sich aber innerhalb von 10 Tagen ohne jeglichen Eingriff. Ihr weiterer Verlauf war unauffällig.

Episode 2:

Eine katheterbedingte Septikämie, wie sie in der ersten Episode registriert wurde, trat nicht auf, wahrscheinlich auch aufgrund der kürzeren Zeit, in der die PE (und damit der Katheter selbst) benötigt wurde. Caplacizumab wurde ohne klinische Anzeichen und Symptome gut vertragen.

Subkutane Injektionsstellen waren unauffällig. Es traten keine Nebenwirkungen auf, insbesondere keine Blutungsereignisse.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Daten von Kaczmarek et al. (2019) im deutschen Versorgungskontext generiert wurden (Charité, Berlin).

Bhoopalan et al. (2019):

Im Artikel von Boopalan, Hankins (2019) wird erwähnt, dass keine signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Caplacizumab beobachtet wurden. Da zu dieser Fallstudie allerdings lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vorliegt und nicht der klinische Studienbericht, können die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen nicht angegeben und bewertet werden.

Der G-BA hat diesen Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren 2018-10-01-D-387 ebenfalls als patientenrelevant definiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019b).

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-88 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-88 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Gemäß IQWiG Methodenpapier (Version 5.0) werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017). Die Fallzahl beider Einzelfallberichte liegt bei 1, weshalb in Folge dessen keine Subgruppenanalysen berichtet werden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Bhoopalan et al. (2019)	(Bhoopalan et al., 2019)	BHOOPALAN, S. V., HANKINS, J., GEORGE, J., RYDER, A., ONDER, A. M. & PURI, L. 2019. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> , 66.
Kaczmarek et al. (2019)	(Kaczmarek et al., 2019)	KACZMAREK, V., HOLLE, J., ASTUDILLO, R., KEMPF, C., BUFLER, P. & MULLER, D. 2019. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Pediatric Nephrology</i> , 34, 1625-1628.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Caplacizumab wurde auf Basis der bestverfügbaren Evidenz durchgeführt. Die bestverfügbare Evidenz besteht dabei zum einen in einem Evidenztransfer der Ergebnisse existierender randomisierter, kontrollierter Studien an Erwachsenen auf jugendliche Patienten. Basierend auf diesen Studien wurde ein im Folgenden näher beschriebenes pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell entwickelt, welches im Rahmen des vereinbarten Paediatric Investigation Plan (EMA-001157-PIP-01-11-M02) für die pädiatrische bzw. jugendliche Population erstellt wurde (European Medicine Agency (EMA), 2018a). Für den Evidenztransfer im Rahmen dieses Dossiers werden jedoch lediglich die Ergebnisse einer der existierenden randomisierten, kontrollierten Studien (HERCULES, ALX0681-C301) herangezogen. Denn obwohl Caplacizumab im Rahmen der initialen Nutzenbewertungseinreichung seine Wirksamkeit anhand zweier randomisierter, kontrollierter, multizentrischer Studien nachgewiesen hat (TITAN, HERCULES), zog der G-BA lediglich die Ergebnisse der HERCULES Studie für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019c). Zum anderen gehören zwei Einzelfallberichte, in denen jeweils die Behandlung von einer jugendlichen aTTP-Patientin mit Caplacizumab beschrieben wird, zur bestverfügbaren Evidenz und werden im Rahmen dieses Dossiers beschrieben.

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg angewendet wird. (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d, Sargentini-Maier et al., 2019, Sargentini et al., 2019, European Medicine Agency (EMA), 2020a). Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich

aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfer der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

Um einen Evidenztransfer durchführen zu können, muss die Vergleichbarkeit (similarity) zwischen Erwachsenen und Kindern bewiesen werden. Hierzu wurde anhand der drei folgenden Kriterien ein ausführlicher Nachweis der Vergleichbarkeit erbracht:

1. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
2. Das Erkrankungsbild muss bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar sein.

Alle drei Kriterien werden im vorliegenden Nutzendossier ausführlich geprüft und können als erfüllt angesehen werden:

Zu 1. Der Wirkmechanismus von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Wie in Modul 2 gezeigt, weist Caplacizumab in der pädiatrischen Population im vorliegenden Anwendungsgebiet den gleichen Wirkmechanismus auf wie in der Population der Erwachsenen.

Zu 2. Das Erkrankungsbild im vorliegenden Anwendungsgebiet für Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

Zur Prüfung dieses Kriteriums wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Wie in Modul 3 dargestellt, sind die Pathophysiologie und das klinische Bild der aTTP bei Kindern / Jugendlichen und Erwachsenen nach bisherigen Registerauswertungen vergleichbar (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016, Reese et al., 2013). Ebenso ist in Modul 3 dargestellt, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit aTTP auf Basis publizierter Literatur (McDonald et al., 2010, Yagi et al., 2012, Joly et al., 2016) ein mit den Erwachsenen vergleichbares Behandlungsschema belegen lässt. In einer englischen aTTP Kohorte bestehend aus sieben Kindern und Jugendlichen wurde die Mehrheit (86%) mit Plasmaaustausch behandelt; alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression und fast alle (86%) wurden zusätzlich auch mit Rituximab behandelt (McDonald et al., 2010). In einer japanischen aTTP Kohorte, bestehend aus 17 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (88%) mit Plasmaaustausch behandelt, alle Patienten (100%) erhielten eine Immunsuppression, und ein Patient (6%) wurde auch mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarb

ein Kind (6%) an der aTTP (Yagi et al., 2012). In der größten publizierten französischen aTTP Kohorte, bestehend aus 45 Kindern und Jugendlichen, wurde die Mehrheit (87%) mit Plasmaaustausch und ca. die Hälfte (47%) zusätzlich mit Rituximab behandelt; trotz dieser intensiven Behandlung verstarben vier Kinder / Jugendliche (9%) an der aTTP (Joly et al., 2016).

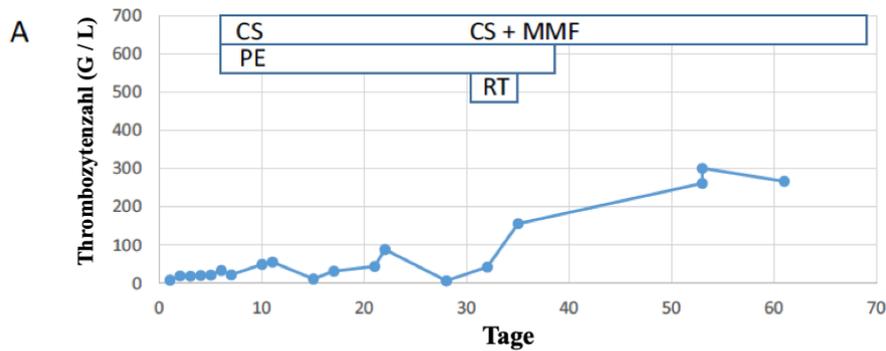
Nach dem, was über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist das Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht auch für die pädiatrische Bevölkerung; insbesondere für Jugendliche, bei denen die aTTP im Vergleich zu jüngeren Kindern häufiger auftritt. (European Medicine Agency (EMA), 2020b).

Zu 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab ist bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar

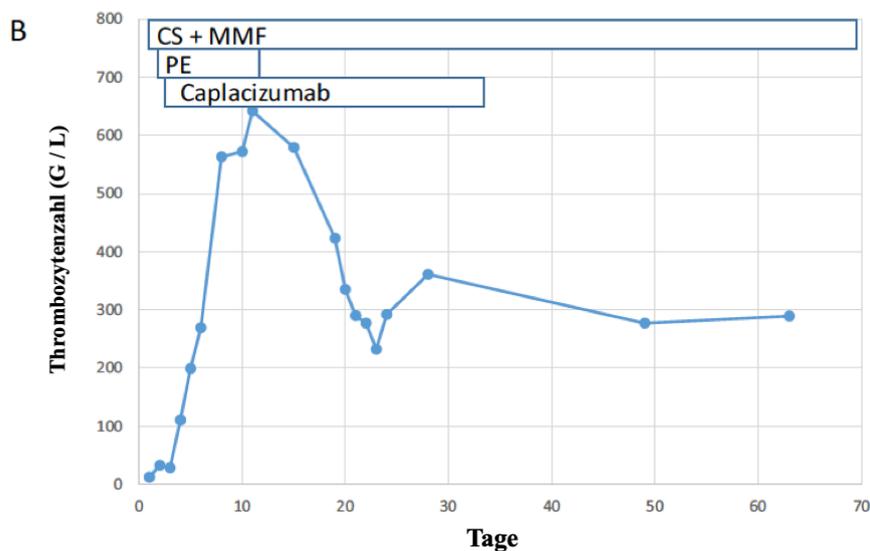
Basierend auf dem bereits erwähnten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Populationsmodell (Pharmetheus AB, 2018a, Sargentini-Maier et al., 2019) ist davon auszugehen, dass die Exposition gegenüber Caplacizumab und die Suppression des vWF-AG bei einer Dosierung von 10 mg / Tag bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg, jeweils vergleichbar ist. Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, wie nachfolgend dargestellt, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD - Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfers der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

- Der Einzelfallbericht von der Charité Berlin zeigt, dass Caplacizumab auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer aTTP und auch bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender aTTP wirksam ist. Die Thrombozytenzahl normalisierte sich innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Anwendung von Caplacizumab (siehe Abbildung 4-12). Eine Behandlung der jungen Patientin auf der Intensivstation war nicht erforderlich, so dass diese frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte. Die Behandlung mit Caplacizumab wurde ambulant weitergeführt. Eine katheterbedingte Septikämie, wie sie in der ersten Episode registriert wurde, trat wahrscheinlich aufgrund der kürzeren Zeit, in der der PA (und damit der Katheter selbst) benötigt wurde, nicht auf.



ADAMTS13	Tag 4	Tag 17	Tag 49	
Antigen	0.07	0.31	0.71	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	32	59	Norm: 40-120 %
Antibody	> 85	2.3	n.d.	Norm: < 12 IU/mL

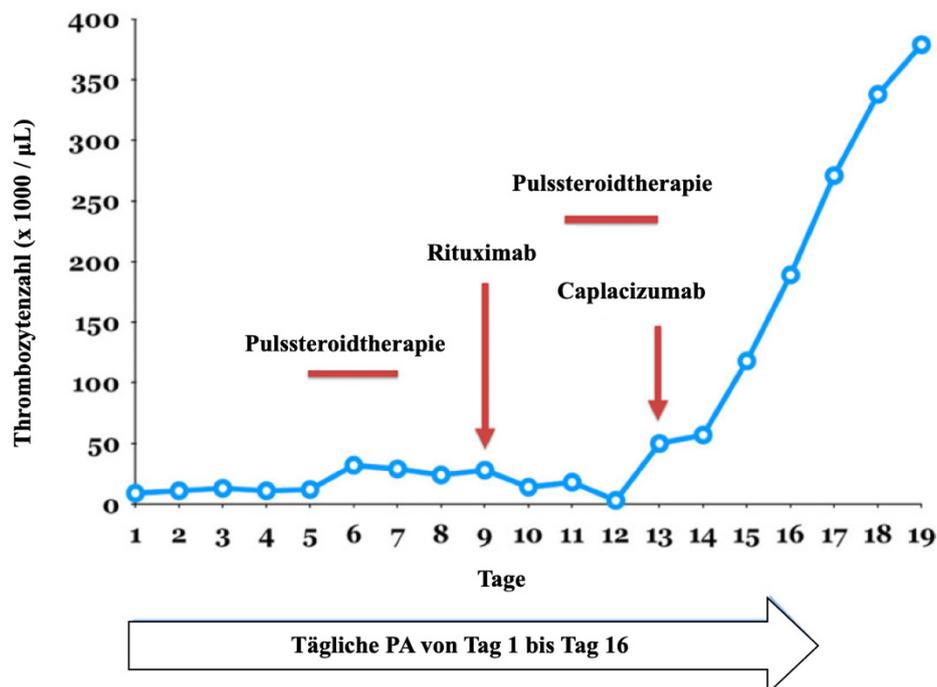


ADAMTS13	Tag 2	Tag 7	Tag 14	Tag 40	
Antigen	0.07	0.42	0.39	0.61	Norm: 0.6-1.6 µg/mL
Aktivität	< 1	49	42	62	Norm: 40-120 %
Antibody	57.4	0.9	1.3	0.3	Norm: < 12 IU/mL

Legende: A Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten Episode der aTTP. ADAMTS13-bezogene Parameter sind angegeben. CS, Kortikosteroide; PE, Plasmaaustausch; MMF, Mycophenolatmofetil; RT, Rituximab. B Verlauf der Thrombozytenzahl während der zweiten Episode der aTTP. Es werden ADAMTS13-bezogene Parameter angegeben.

Abbildung 4-12 Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten und zweiten Episode der aTTP – Einzelfallbericht Kaczmarek et al. (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

- Der Einzelfallbericht aus den USA zeigt, dass das Thrombozytenansprechen trotz der Behandlung mit PA und der Intensivierung der immunsuppressiven Therapie über die ersten 12 Tage suboptimal und kritisch war. Nach Beginn der anschließenden Caplacizumab Therapie normalisierten sich die Thrombozytenzahlen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn der Caplacizumab-Gabe (Tag 13) (siehe Abbildung 4-13). In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden und die Patientin erhielt 30 Tage lang nach Absetzen des PA Caplacizumab. Die Patientin wies sechs Monate nach Hospitalisierung weiterhin normale Thrombozytenzahlen auf.



Legende: Diagramm mit der Entwicklung der Thrombozytenzahl von der Aufnahme bis zur Entlassung einer Patientin. Nach Beginn des oralen Prednison- und täglichen Plasmaaustauschs erhielt die Patientin eine Dosis Rituximab und zwei Gaben hochdosierten Pulssteroids (Methylprednisolon 1000 mg/Tag x 3 Tage) mit suboptimalem Ansprechen, bevor an Tag 13 nach Aufnahme Caplacizumab verabreicht wurde. Es wird nicht angegeben, über wieviele Tage sich die ambulante Gabe von Caplacizumab erstreckt.

Abbildung 4-13: Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten aTTP-Episode mit therapierefraktärem Verlauf – Einzelfallbericht von Bhoopalan, Hankins (2019) zum Einsatz von Caplacizumab bei Jugendlichen

Auf Basis der vorstehenden Ausführungen können die aus der HERCULES Studie vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten hier im Rahmen eines Evidenztransfers ebenfalls herangezogen werden.

HERCULES (ALX0681-C301) (Ablvnx NV, 2018a)

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunosuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab.

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

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

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

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

Sowohl in der Caplacizumab -Gruppe als auch in der Placebogruppe traten während der DB-Behandlungsperiode jeweils bei 6 Patienten (8,2% im Placebo-Arm; 8,5% in Caplacizumab -Arm) **schwerwiegende thromboembolische** Ereignisse auf. In HERCULES wurden Patienten, bei denen während der Behandlungsphase eine Exazerbation auftrat, für die Dauer des täglichen Plasmaaustausches und für weitere 30 Tage danach auf eine offene Behandlung mit Caplacizumab umgestellt. Dies könnte das absolute Auftreten von schwerwiegenden

thromboembolischen Ereignissen in der Placebo-Gruppe während der Behandlung beeinflusst haben, da vorwiegend Patienten unter Placebo-Therapie eine Exazerbation erfahren haben und auf OL Caplacizumab umgestellt wurden; dadurch wurde verhindert, dass es zur Ausbildung von Mikrothromben und dadurch möglicherweise zu thromboembolischen Komplikationen bei diesen Patienten kommen konnte.

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

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

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

- Per Protokoll: „Fehlen der Verdopplung der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und $LDH > ULN$ “ [Benhamou-Definition, (Benhamou et al., 2015)] oder

- Post-hoc: „anhaltende Thrombozytopenie, kein dauerhafter Anstieg der Thrombozytenzahl oder eine Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9 / L$ bei anhaltend erhöhtem LDH-Wert ($> 1,5 \times ULN$) trotz 5-fachem Plasmaaustausch und Steroidbehandlung“ [Scully-Definition, (Scully et al., 2017)].

Unabhängig von der Definition waren zwischen 4,2% (Benhamou-Definition) und 7,0% (Scully-Definition) der Placebo-Patienten therapierefraktär, im Vergleich zu keinem Patienten in der Caplacizumab-Gruppe. Bei Anwendung der Benhamou-Definition (Per Protokoll Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,01; 1,30; $p=0,083$). Bei Anwendung der Scully-Definition (post-hoc Analyse) lag das Peto Odds Ratio bei 0,13 (95%KI: 0,02; 0,77; $p=0,024$).

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

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

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

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

der Caplacizumab-Gruppe und bei 7.0% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,57 [95%KI: 0,16; 1,68; p=0,306). Der Anteil der Patienten mit **UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten** lag bei 5,6% (n=4 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 6,8% (n=5 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR = 0,82 [95%KI: 0,23; 2,94; p=0,764). Der Anteil der Patienten mit **UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 56.3% (n=40 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 42,5% (n=31 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 1,33 [95%KI: 0,95; 1,86; p=0,099). Der Anteil der Patienten mit **SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind** lag bei 12,7% (n=9 Patienten) in der Caplacizumab-Gruppe und bei 5,5% (n=4 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (RR 2,31 [95%KI: 0,75; 7,17]; p=0,146).

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die randomisierte, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-III-Studie HERCULES untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei erwachsenen Patienten mit einer akuten aTTP Episode. Verglichen wurde dabei Caplacizumab in Kombination mit Immunsuppression und Plasmaaustausch gegenüber einer Behandlung ohne Caplacizumab.

Im Folgenden wird ein Überblick über die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie HERCULES gegeben. Dabei wird zunächst für die Wirksamkeitsendpunkte ein tabellarischer Gesamtergebnisüberblick gegeben, auf dessen Basis dann das Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet und tabellarisch dargestellt wurde. Gefolgt wird diese Bewertung der Wirksamkeit von einem Gesamtüberblick sowie der Bewertung des Endpunktes Sicherheit.

Der Gesamtergebnisüberblick zu Wirksamkeitsendpunkten ist in Tabelle 4-90 abgebildet.

Tabelle 4-90: Gesamtergebnisüberblick der Wirksamkeitsendpunkte für HERCULES (ITT Population)

Patientenrelevante Effektivitätspunkte	HERCULES			
	Caplacizumab (N=72)	Placebo (N=73)	RR / MWD / Peto OR (95% KI)	p-Wert
Gesamt-Mortalität (DB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
aTTP-bezogene Mortalität (DB Zeitraum) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
Exazerbationen (DB Zeitraum) - n (%)	3 (4,2)	28 (38,4)	RR 0,11 [0,03; 0,34]	<0,0001
Rückfall (30-Tage Nachbeobachtungszeitraum) - n (%)	6 (8,3)	0 (0,0)	Peto OR 8,055 [1,58; 41,07]	0,012
Therapierefraktärität (Benhamou-Definition) - n (%)	0 (0,0)	3 (4,2)	Peto OR 0,133 [0,01; 1,30]	0,083
Therapierefraktärität (Scully-Definition) - n (%)	0 (0,0)	5 (7,0)	Peto OR 0,130 [0,02; 0,77]	0,024
Schwerwiegende thromboembolische Ereignisse - (DB Zeitraum) - n (%)	6 (8,3)	6 (8,2)	RR 1,01 [0,34; 3,00]	0,98
Krankenhaustage (DB Zeitraum) - Mittelwert (SD)*	9,9 (5,9)	14,4 (10,4)	MWD -4,58 [-7,36; -1,79] Hedges'g=0,54 [0,20; 0,87]	0,001
Tage auf ITS (DB Zeitraum) - Mittelwert (SD)**	3,4 (2,1)	9,7 (11,0)	MWD -6,31 [10,63; -1,99] Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	0,005

N=Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalysen Gruppe; n=Anzahl der Patienten mit Ereignissen, % Prozentsatz von n basierend auf N; *bezogen auf Patienten mit Krankenhausaufenthalt n=73 Placebo, n=71 Caplacizumab; **bezogen auf Patienten mit ITS Aufenthalt; n=27 Placebo, n=28 Caplacizumab. Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Der Zusatznutzen für die Wirksamkeitsendpunkte wird gemäß Tabelle 4-91 abgeleitet.

Tabelle 4-91: Wirksamkeitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt (Endpunktkategorie)	Behandlungsphase Caplacizumab vs. Behandlungsphase Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität (Gesamtmortalität)		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
aTTP-bezogene Mortalität		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Morbidität - Exazerbation (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	3 (4,2) vs. 28 (38,4) RR=0,11 [0,03; 0,34] p<0,0001	Ausmaß Zusatznutzen: erheblich
Morbidität - Rückfall (Kategorie schwerwiegend)*		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	6 (8,3) vs. 0 (0) Peto OR =8,055 [1,58; 41,07] p=0,012	Ausmaß geringerer Nutzen: erheblich
Morbidität - Therapierefraktarität (Benhamou-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 3 (4,2) Peto OR =0,133 [0,01; 1,30] p=0,083	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Morbidität - Therapierefraktarität (Scully-Definition; Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	0 (0) vs. 5 (7,0) Peto OR =0,130 [0,02; 0,77] p=0,024	Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich
Morbidität - Thromboembolische Ereignisse (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=72) Caplacizumab; N=73 Placebo	6 (8,3) vs. 6 (8,2) RR=1,01 [0,34; 3,00] p=0,980	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Tage auf Intensivstation – (DB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=28) Caplacizumab; N=27 Placebo	MWD=-6,31 Tage [-10,63; -1,99]; p=0,005 Hedges'g=0,79 [0,25; 1,33]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar
Krankenhaustage – (DB Zeitraum) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71) Caplacizumab; N=73 Placebo	MWD=-4,58 Tage [-7,36; -1,79]; p=0,001 Hedges'g=0,54 [0,203; 0,865]	Ausmaß Zusatznutzen: nicht quantifizierbar

* Daten beziehen sich auf die Nachbeobachtungsphase; Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c)

Der Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte ist in Tabelle 4-92 dargestellt.

Tabelle 4-92: Gesamtüberblick über die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte für HERCULES

Unerwünschte Nebenwirkungen	HERCULES			
	Caplacizumab (N=71)	Placebo (N=73)	RR / Peto OR [95% KI]	p-Wert
Patienten mit ≥ 1 UE – n (%)	68 (95,8)	70 (95,9)	RR 0,999 [0,933;1,069]	0,9723
Patienten mit ≥ 1 SUE - n (%)	19 (26,8)	39 (53,4)	RR 0,501 [0,322;0,778]	0,0021
UEs mit Todesfolge - n (%)	0 (0,0)	3 (4,1)	Peto OR 0,135 [0,01; 1,32]	0,085
Blutungsereignisse (ohne TTP) - n (%)	44 (62,0)	34 (46,6)	RR 1,331 [0,980;1,807]	0,0672
UEs die zum Abbruch der Studie führten - n (%)	5 (7,0)	9 (12,3)	RR 0,5712; [0,1574; 1,684]	0,3059
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten - n (%)	4 (5,6)	5 (6,8)	RR 0,823 [0,230;2,939]	0,7637
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	40 (56,3)	31 (42,5)	RR 1,327 [0,948;1,857]	0,0997
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind - n (%)	9 (12,7)	4 (5,5)	RR 2,313 [0,746;7,173]	0,1463

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

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Auch für die Sicherheitsendpunkte wurde die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studienergebnisse (HERCULES) durchgeführt. Diese Ableitung des Zusatznutzens ist für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 4-93 dargestellt.

Tabelle 4-93: Sicherheitsendpunkte: Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Endpunkt Sicherheit (Endpunktkategorie)	Caplacizumab vs. Placebo n (%) vs. n (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzen
Patienten mit ≥ 1 UE (Kategorie nicht schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	68 (95,8) vs. 70 (95,9) RR = 0,999 [0,933;1,069] p=0,9723	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Patienten mit ≥ 1 SUE (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	19 (26,8) vs. 39 (53,4) RR 0,501 [0,322;0,778] p=0,0021	Ausmaß Zusatznutzen: beträchtlich
UEs mit Todesfolge (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	0 (0,0) vs. 3 (4,1) Peto OR = 0,135 [0,014; 1,321] p=0,0854	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
Blutungsereignisse (ohne TTP) (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	44 (62,0) vs. 34 (46,6) RR 1,331 [0,980;1,807] p=0,0672	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die zum Abbruch der Studie führten (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	9 (12,3) vs. 5 (7,0) RR 0,571 [0,201; 1,621] p=0,293	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die zur Unterbrechung des Studienmedikamentes führten (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	4 (5,6) vs. 5 (6,8) RR 0,823 [0,230; 2,939] p=0,7637	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
UEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie nicht schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	40 (56,3) vs. 31 (42,5) RR 1,327 [0,948; 1,857] p=0,0997	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen
SUEs die mit dem Studienmedikament assoziiert sind (Kategorie schwerwiegend)		
HERCULES (N=71 Caplacizumab; N=73 Placebo)	9 (12,7) vs. 4 (5,5) RR 2,313 [0,746; 7,173] p=0,1463	Kein Zusatznutzen / kein geringerer Nutzen

Basierend auf den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß führte der pharmazeutische Unternehmer eine post-hoc Analyse in Bezug auf die erforderlichen statistischen Maßzahlen (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenz) durch (Ablynx NV, 2018b, Ablynx NV, 2018c).

Mortalität / aTTP bezogene Mortalität

In HERCULES verstarben im oben dargestellten Behandlungszeitraum (DB) 3 Patienten (4,1 %) in der Placebo-Gruppe und kein Patient, der mit Caplacizumab behandelt wurde. In den beiden Einzelfallberichten verstarb der Patient jeweils nicht. Das Ausmaß dieses Effektes

entspricht für die **Endpunkte Mortalität und aTTP bezogene Mortalität keinem Zusatznutzen.**

Morbidität - Exazerbation

Unter Behandlung mit Caplacizumab (DB) erlitten lediglich 3 (4,2 %) der Patienten ein als Exazerbation definiertes aTTP Rezidiv im Vergleich zu 28 (38,4 %) in der Placebo-Gruppe. Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Exazerbation** einem **erheblichen Zusatznutzen.**

Morbidität - Rückfall

Im Nachbetrachtungszeitraum erlitten 6 (8,3 %) der Patienten im Caplacizumab-Arm ein als Rückfall definiertes Rezidiv im Vergleich zu 0 (0,0 %) in der Placebo-Gruppe. Da ein Rückfall immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird, dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Rückfall** einem **erheblichen geringeren Nutzen**, der jedoch durch die in den Studien begrenzte Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Die Rückfallrate erklärt sich dadurch, dass bei diesen Patienten, bei denen die Caplacizumab-Behandlung gemäß Studienprotokoll beendet wurde, die zugrundeliegende autoimmune Ursache der aTTP weiterhin bestand. Unter der Caplacizumab-Behandlung waren diese Patienten vor einem aTTP Rezidiv geschützt, was die protektive Wirkung von Caplacizumab in der akuten Phase der aTTP belegt. Bei allen Patienten der Caplacizumab-Gruppe, die nach Absetzen der Therapie einen Rückfall erlitten, lag die ADAMTS13-Aktivitätsrate am Ende der medikamentösen Behandlung bei unter 10 %, was auf eine persistierende Krankheitsaktivität hinweist. Dies legt nahe, dass eine Weiterbehandlung dieser Patienten mit Caplacizumab sinnvoll gewesen wäre. Das heißt, um solche Patienten vor einem Rückfall zu schützen, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Caplacizumab zu verlängern, bis die aTTP Episode abgeklungen ist. Anhaltende Krankheitsaktivität, belegt durch ADAMTS13-Aktivitätswerte unter 10%, erwies sich als zuverlässiger Prädiktor für einen drohenden Rückfall, falls der Patient nicht weiterhin durch die Behandlung mit Caplacizumab geschützt wurde.

Morbidität - Therapierefraktärität

Das Auftreten der Therapierefraktärität wurde anhand von zwei verschiedenen Definitionen analysiert. Unabhängig von der zu Grunde gelegten Definition wurde unter Caplacizumab-Therapie kein Patient als therapierefraktär eingestuft – im Vergleich zu 3 (4,2 %) [Benhamou-Definition] bzw. zu 5 (7,0 %) [Scully-Definition] in der Placebo-Gruppe. Da die Therapierefraktärität dazu führt, dass sich der lebensbedrohliche Zustand des aTTP Patienten nicht verbessert, geht dieser Endpunkt einher mit anhaltender Hospitalisierung (in der Regel Intensivstationsaufenthalt) und ist somit mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden; daher

wird dieser Endpunkt als patientenrelevant und als „schwerwiegend“ erachtet. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **Therapierefraktärität** [Scully-Definition] einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Im Einzelfallbericht aus den USA wurde der Verlauf zunächst als refraktär eingestuft, während unter Caplacizumab ein schnelles Ansprechen erzielt wurde.

Morbidität - Schwerwiegende Thromboembolische Ereignisse

Unter Behandlung mit Caplacizumab erlitten 6 (8,5%) der Patienten ein schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis im Vergleich zu 6 (8,2%) in der Placebo-Gruppe. Somit gab es keinen Unterschied in beiden Behandlungsgruppen. Das Ausmaß dieses Effektes entspricht für den Morbiditätsendpunkt **schwerwiegende thromboembolische Ereignisse keinem Zusatznutzen**.

Morbidität – Tage im Krankenhaus und Tage auf Intensivstation

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

Sicherheit

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

Für den Sicherheitsendpunkt „**Patienten mit ≥ 1 SUE**“ ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Caplacizumab.

Im deutschen Einzelfallbericht trat in Episode 1 (keine Caplacizumab-Gabe) eine Septikämie an Tag 11 und eine transiente Thrombozytopenie 1,5 Jahre nach Entlassung auf. In Episode 2 wurde Caplacizumab gegeben und dies wurde ohne auf Caplacizumab zurückgeführte Nebenwirkungen gut vertragen. Subkutane Injektionsstellen von Caplacizumab waren unauffällig. Es traten in Episode 2 keine Nebenwirkungen auf, insbesondere keine Blutungsereignisse. Im Einzelfallbericht aus den USA wird erwähnt, dass keine signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Caplacizumab beobachtet wurden. Da zu beiden Fallstudien allerdings lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vorliegt und nicht der

klinische Studienbericht, können die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen nicht angegeben und bewertet werden.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Grundlage von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen wurde ein pharmakokinetisches-pharmakodynamisches (PK/PD) Populationsmodell entwickelt, welches die Wechselwirkung zwischen Caplacizumab und dem von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) in unterschiedlichen Erwachsenenpopulationen nach intravenöser und subkutaner Anwendung von Caplacizumab bei verschiedenen Dosierungen beschreibt. Bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 18 Jahren wurden anhand dieses PK/PD-Modells Simulationen durchgeführt, welche voraussagen, dass eine vergleichbare Exposition und Suppression des vWF-Ag mit denen bei Erwachsenen erwartet werden kann, wenn die Dosierung 10 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg angewendet wird. (Pharmetheus AB, 2018a, Pharmetheus AB, 2018b, Pharmetheus AB, 2018c, Pharmetheus AB, 2018d, Sargentini-Maier et al., 2019, Sargentini et al., 2019, European Medicine Agency (EMA), 2020a). Entsprechend ist auch von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen.

Die bestverfügbare klinische Evidenz bei pädiatrischen Patienten mit aTTP sind zwei Einzelfallberichte, die das schnelle Ansprechen der Patienten auf Caplacizumab deutlich aufzeigen. Dies zeigt sich darin, dass die Zeitperiode zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von Caplacizumab in beiden Fällen vergleichbar ist mit der Zeitperiode, die in HERCULES beobachtet wurde, was den schnellen Wirkeintritt von Caplacizumab nachdrücklich demonstriert. Durch diese konsistente Datenlage zum Ansprechen zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten und der vorliegenden PK/PD-Modellierungsstudie kann die Statthaftigkeit eines Evidenztransfer der Ergebnisse der HERCULES-Studie und damit ein Zusatznutzen bei der jugendlichen Population angenommen werden.

Basierend auf der HERCULES Studie wurde für Caplacizumab mit einer Reduktion der aTTP Exazerbationen und der Therapierefraktärität (gemäß der Scully-Definition) ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil gezeigt. Die Studienergebnisse von HERCULES belegen zudem, dass Caplacizumab in der Lage ist, aTTP Exazerbationen (während der Caplacizumab-Behandlung) zu verhindern und somit Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalte zu verkürzen.

Caplacizumab hat insgesamt ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Die vielen vorgenannten positiven Effekte von Caplacizumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die im Ausmaß teilweise als erheblich oder beträchtlich zu bewerten sind, und der damit einhergehende Zusatznutzen durch Caplacizumab überwiegen den nur bei einem Endpunkt festgestellten geringeren Zusatznutzen, der, wie in Abschnitten 4.3 und 4.4 näher ausgeführt, durch die in der HERCULES Studie begrenzten Caplacizumab-Behandlungsdauer zu erklären ist.

Aus den oben zusammengefassten Ergebnissen der HERCULES-Studie ergibt sich unter Berücksichtigung des Evidenztransfers für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg mit Caplacizumab ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Caplacizumab ist indiziert für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 40 kg mit einer Episode der erworbenen Form der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (aTTP)	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die aTTP ist eine sehr seltene („ultra orphan“) Krankheit (European Medicine Agency (EMA), 2009) mit einem berichteten jährlichen Auftreten von 1,5 bis 6 Fällen pro eine Million Einwohner in Europa (berichtet in französischen (Veyradier, 2015) und britischen Studien (Scully et al., 2008, Hassan et al., 2015)). Bei Kindern und Jugendlichen liegt die Inzidenz der aTTP noch erheblich niedriger als bei Erwachsenen. In einem nationalen französischen Register wurde hierfür eine jährliche Fallzahl der aTTP Neuerkrankungen von 0,20 Fällen je eine Millionen Kinder/Jugendlicher berichtet (Joly et al., 2016); in einem amerikanischen Register (Oklahoma) liegt die Fallzahl der aTTP Neuerkrankungen bei 0,09 Fällen je eine Million Einwohner / Jahr (Reese et al., 2013) (für detailliertere Informationen siehe Modul 3 Kapitel 3.2.3). Nach dem, was über pädiatrische aTTP bekannt ist, ist die Krankheit bei Erwachsenen und Kindern / Jugendlichen vergleichbar, und ein ungedeckter medizinischer Bedarf kann auch für die pädiatrische Bevölkerung vorhergesehen werden; insbesondere für Jugendliche, bei denen aTTP im Vergleich zu jüngeren Kindern häufiger auftritt (European Medicine Agency (EMA), 2020b). Aufgrund dieser extrem geringen Fallzahlen ist eine Studie höherer Evidenzstufe nicht durchführbar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder

1. ABLYNX NV 2016. CLINICAL STUDY PROTOCOL ALX0681-C301: A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (20.7.2016/Version 3.0: Final).
2. ABLYNX NV 2017. STATISTICAL ANALYSIS PLAN ALX0681-C301: A Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (14.9.2017/Version 1.1: Final).

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. ABLYNX NV 2018a. CLINICAL STUDY REPORT ALX0681-C301 (HERCULES): A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (18.6.2018/Version 2.0: Final).
4. ABLYNX NV 2018b. Statistical Analysis Plan - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis, request by the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 31.07.2018).
5. ABLYNX NV 2018c. Statistical Analysis Report V1.0 - Additional Analyses and Additional Subgroup Analyses for TITAN (ALX-0681-2.1), HERCULES (ALX0681-C301) and the Pooled Analysis for submission at the German joint federal committee (G-BA) (Version 1.0; 26.09.2018).
6. BENHAMOU, Y., ASSIE, C., BOELLE, P. Y., BUFFET, M., GRILLBERGER, R., MALOT, S., WYNCKEL, A., PRESNE, C., CHOUKROUN, G., POUILLIN, P., PROVOT, F., GRUSON, D., HAMIDOU, M., BORDESSOULE, D., POURRAT, J., MIRA, J. P., LE, G., V, POUTEIL-NOBLE, C., DAUBIN, C., VANHILLE, P., RONDEAU, E., PALCOUX, J. B., MOUSSON, C., VIGNEAU, C., BONMARCHAND, G., GUIDET, B., GALICIER, L., AZOULAY, E., ROTTENSTEINER, H., VEYRADIER, A. & COPPO, P. 2012. 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*, 97, 1181-1186.
7. BENHAMOU, Y., BOELLE, P. Y., BAUDIN, B., EDERHY, S., GRAS, J., GALICIER, L., AZOULAY, E., PROVOT, F., MAURY, E., PENE, F., MIRA, J. P., WYNCKEL, A., PRESNE, C., POUILLIN, P., HALIMI, J. M., DELMAS, Y., KANOUNI, T., SEGUIN, A., MOUSSON, C., SERVAIS, A., BORDESSOULE, D., PEREZ, P., HAMIDOU, M., COHEN, A., VEYRADIER, A. & COPPO, P. 2015. 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*, 13, 293-302.
8. BHOOPALAN, S. V., HANKINS, J., GEORGE, J., RYDER, A., ONDER, A. M. & PURI, L. 2019. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood and Cancer*, 66.
9. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2019. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist (=Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V)* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Accessed 26.05.2020].
10. CALLEWAERT, F., ROODT, J., ULRICHTS, H., STOHR, T., VAN RENSBURG, W. J., LAMPRECHT, S., ROSSENU, S., PRIEM, S., WILLEMS, W. & HOLZ, J. B. 2012. Evaluation of efficacy and safety of the anti-VWF Nanobody ALX-0681 in a preclinical baboon model of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 120, 3603-3610.
11. CLINICALTRIALS.GOV. 2010. *Study to Assess Efficacy and Safety of Anti-von Willebrand Factor Nanobody in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (=TITAN)(NCT01151423)* [Online].

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423>. Available:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151423> [Accessed 04.06.2020].
12. CLINICALTRIALS.GOV. 2015. *Phase III Trial With Caplacizumab in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (=HERCULES)(NCT02553317)* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317>. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553317> [Accessed 04.06.2020].
13. CLINICALTRIALS.GOV. 2019. *A Trial of Caplacizumab in Japanese Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP)(NCT04074187)* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04074187>. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04074187> [Accessed 04.06.2020].
14. CLINICALTRIALS.GOV. 2020. *Follow-up Study for Patients Who Completed Study ALX0681-C301 (Post-HERCULES)(NCT02878603)* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878603>. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878603> [Accessed 04.06.2020].
15. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016a. *A Phase II single blind, randomized, placebo controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von Willebrand factor Nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (= TITAN) (EudraCT number: 2010-019375-30)* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019375-30/results> [Accessed 04.06.2020].
16. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016b. *A Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (= HERCULES) (EudraCT number: 2015-001098-42)* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001098-42/DE> [Accessed 04.06.2020].
17. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016c. *Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)(EudraCT number: 2016-001503-23)* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001503-23> [Accessed 04.06.2020].
18. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 1995. *Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95) (last accessed: May 24th 2017)* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf [Accessed 19.06.2018].
19. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2009. EMA orphan drug decision for caplacizumab.
20. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018a. *Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan EMEA-001157-PIP01-11-M02* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0294/2018-ema-decision-12-september-2018-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf [Accessed 03.06.2020].
21. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2018b. *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics (7 October 2018, EMA/189724/2018, Final)* [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection->

- [paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf](#)
[Accessed 26.05.2020].
22. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020a. Cablivi (Caplacizumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2020) (last updated: 22.06.2020). Available: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cablivi-epar-product-information_de.pdf [Accessed 23.06.2020].
 23. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2020b. Assessment report Cablivi Procedure No. EMEA/H/C/004426/II/0021. Available: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cablivi-h-c-4426-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Accessed 23.06.2020].
 24. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2019a. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Caplacizumab (Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387) - Amendment zur Nutzenbewertung 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 - Dossierbewertung vom 2. Januar 2019 - Datum des Amendments: 28. Februar 2019* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2830/2018-10-01_Amendment-G-BA_Caplacizumab_D-387.pdf [Accessed 22.05.2020].
 25. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2019b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Caplacizumab (Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387) - Nutzenbewertung 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* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Caplacizumab_2018-D-387.pdf [Accessed 22.05.2020].
 26. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2019c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Caplacizumab vom 22. März 2019* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5655/2019-03-22_AM-RL-XII_Caplacizumab_D-387_TrG.pdf [Accessed 22.05.2020].
 27. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 19. September 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 13.01.2020 B5, in Kraft getreten am 14. Januar 2020* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2021/Verfo_2019-09-19_iK-2020-01-14.pdf [Accessed 26.05.2020].
 28. HASSAN, S., WESTWOOD, J. P., ELLIS, D., LAING, C., MC, G. S., BENJAMIN, S. & SCULLY, M. 2015. The utility of ADAMTS13 in differentiating TTP from other acute thrombotic microangiopathies: results from the UK TTP Registry. *Br. J. Haematol*, 171, 830-835.
 29. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2010. *A Phase II single blind, randomized, placebo controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von Willebrand factor Nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic*

- thrombocytopenic purpura. (EUCTR2010-019375-30-BE)* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019375-30-BE> [Accessed 04.06.2020].
30. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2015. *A Phase III trial with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. (EUCTR2015-001098-42-BE)* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001098-42-BE> [Accessed 04.06.2020].
31. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2016. *Prospective Follow-up Study for Patients Who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES)* [Online]. Available: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878603> [Accessed 04.06.2020].
32. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2019. *A Trial of Caplacizumab in Japanese Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP)* [Online]. Available: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074187> [Accessed 04.06.2020].
33. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Accessed 13.09.2017].
34. JOLY, B. S., STEPANIAN, A., LEBLANC, T., HAJAGE, D., CHAMBOST, H., HARAMBAT, J., FOUYSSAC, F., GUIGONIS, V., LEVERGER, G., ULINSKI, T., KWON, T., LOIRAT, C., COPPO, P., VEYRADIER, A. & FRENCH REFERENCE CENTER FOR THROMBOTIC, M. 2016. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*, 3, e537-e546.
35. KACZMAREK, V., HOLLE, J., ASTUDILLO, R., KEMPF, C., BUFLER, P. & MULLER, D. 2019. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Nephrology*, 34, 1625-1628.
36. KNOEBL, P., CATALAND, S., PEYVANDI, F., COPPO, P., SCULLY, M., KREMER HOVINGA, J. A., METJIAN, A., DE LA RUBIA, J., PAVENSKI, K., MINKUE MI EDOU, J., DE WINTER, H. & CALLEWAERT, F. 2020. Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18, 479-484.
37. MCDONALD, V., LIESNER, R., GRAINGER, J., GATTENS, M., MACHIN, S. J. & SCULLY, M. 2010. Acquired, noncongenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children and adolescents: clinical management and the use of ADAMTS 13 assays. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 21, 245-50.
38. PEYVANDI, F. & CALLEWAERT, F. 2016. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [comment on full paper]. *N Engl J Med*, 374, 2497-8.
39. PEYVANDI, F., LAVORETANO, S., PALLA, R., FEYS, H. B., VANHOORELBEKE, K., BATTAGLIOLI, T., VALSECCHI, C., CANCIANI, M. T., FABRIS, F., ZVER, S., RETI, M., MIKOVIC, D., KARIMI, M., GIUFFRIDA, G., LAURENTI, L. & MANNUCCI, P. M. 2008. ADAMTS13 and anti-ADAMTS13

- antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica*, 93, 232-239.
40. PEYVANDI, F., SCULLY, M., KREMER HOVINGA, J. A., CATALAND, S., KNOBL, P., WU, H., ARTONI, A., WESTWOOD, J. P., MANSOURI TALEGHANI, M., JILMA, B., CALLEWAERT, F., ULRICHTS, H., DUBY, C., TERSAGO, D. & INVESTIGATORS, T. 2016. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 374, 511-22.
 41. PEYVANDI, F., SCULLY, M., KREMER HOVINGA, J. A., KNOEBL, P., CATALAND, S., DE BEUF, K., CALLEWAERT, F., DE WINTER, H. & ZELDIN, R. K. 2017. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 15, 1448-1452.
 42. PHARMETHEUS AB 2018a. Report Population PKPD Modeling of Caplacizumab in Healthy Volunteers and Patients with Stable Angina or aTTP.
 43. PHARMETHEUS AB 2018b. Executive Summary Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment.
 44. PHARMETHEUS AB 2018c. Corrigendum Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment.
 45. PHARMETHEUS AB 2018d. Executive Summary ALX0681-MS-01: Simulations of Drug Concentrations and Pharmacodynamic Response following Caplacizumab Treatment in Juvenile Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.
 46. PHARMNET.BUND. 2015. 2015-001098-42 - A Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura [Online]. Available: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Accessed 04.06.2020].
 47. PHARMNET.BUND. 2016. 2016-001503-23 Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES) [Online]. Available: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Accessed 04.06.2020].
 48. RAJAN, S. K. 2016. *BMJ Best Practice "Thrombotic thrombocytopenic purpura", last updated: May 27, 2016* [Online]. BMJ Publishing Group Limited. Available: <http://bestpractice.bmj.com> [Accessed 01.06.2016].
 49. REESE, J. A., MUTHURAJAH, D. S., KREMER HOVINGA, J. A., VESELY, S. K., TERRELL, D. R. & GEORGE, J. N. 2013. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer*, 60, 1676-82.
 50. SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH. 2018. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Caplacizumab (Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-387) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Caplacizumab - Modul 4 A* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2653/2018-09-26_Modul4-A_Caplacizumab.pdf [Accessed 22.05.2020].
 51. SANOFI. 2019a. *Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG ALX-0081/Caplacizumab/ALX0681-C301 EudraCT-Number: 2015-001098-42* [Online].

- Arzneimittelinformationssystem (AMIS). Available: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673449-1-0-2C298D-20190130174755.pdf> [Accessed 22.05.2020].
52. SANOFI. 2019b. *Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG ALX-0081/Caplacizumab/ALX-0681-2.1/10/TITAN EudraCT-Number: 2010-019375-30* [Online]. Arzneimittelinformationssystem (AMIS). Available: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2673449-1-0-29C7C2-20190130175120.pdf> [Accessed 22.05.2020].
53. SARGENTINI-MAIER, M. L., DE DECKER, P., TERSTEEG, C., CANVIN, J., CALLEWAERT, F. & DE WINTER, H. 2019. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12, 537-545.
54. SARGENTINI, L., HANSSON, E., BERGSTRAND, M., CALLEWAERT, F. & SOUSA, R. 2019. Caplacizumab model-based dosing recommendations in pediatric patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *HemaSphere*, 3 (Supplement 1), 1007.
55. SCULLY, M., CATALAND, S., COPPO, P., DE LA RUBIA, J., FRIEDMAN, K. D., KREMER, H. J., LAMMLE, B., MATSUMOTO, M., PAVENSKI, K., SADLER, E., SARODE, R. & WU, H. 2017. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J. Thromb. Haemost.*, 15, 312-322.
56. SCULLY, M., CATALAND, S. R., PEYVANDI, F., COPPO, P., KNOL, P., KREMER HOVINGA, J. A., METJIAN, A., DE LA RUBIA, J., PAVENSKI, K., CALLEWAERT, F., BISWAS, D., DE WINTER, H. & ZELDIN, R. K. 2019. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine*, 380, 335-346.
57. SCULLY, M., YARRANTON, H., LIESNER, R., CAVENAGH, J., HUNT, B., BENJAMIN, S., BEVAN, D., MACKIE, I. & MACHIN, S. 2008. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.*, 142, 819-826.
58. SOZIALGESETZBUCH V. 2020. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 18 Absatz 9 des Gesetzes vom 19. Mai 2020 (BGBl. I S. 1018) geändert worden ist* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328 [Accessed 26.05.2020].
59. ULRICHTS, H., SILENCE, K., SCHOOLMEESTER, A., DE, J. P., ROSSENU, S., ROODT, J., PRIEM, S., LAUWEREYS, M., CASTEELS, P., VAN, B. F., VERSCHUEREN, K., STANSSENS, P., BAUMEISTER, J. & HOLZ, J. B. 2011. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs. *Blood*, 118, 757-765.
60. VEYRADIER, A. 2015. PTT: épidémiologie de la cohorte du CNR-MAT sur 16 ans. *Compte rendu de la 8è réunion du CNR-MAT, 10/16/2015 2015 Paris*.
61. YAGI, H., MATSUMOTO, M. & FUJIMURA, Y. 2012. Paradigm shift of childhood thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency. *Presse Med.*, 41, e137-55.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	PubMed.gov (inkl. Medline)	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	1946 to 18.05.2020	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(caplacizumab[Title/Abstract] OR alx-0081[Title/Abstract] OR alx 0681[Title/Abstract] OR alx 81[Title/Abstract] OR alx0081[Title/Abstract] OR alx0681[Title/Abstract] OR alx81[Title/Abstract] OR 2r27ab6766[Title/Abstract] OR 915810-67-2[Title/Abstract] OR alx 0081[Title/Abstract])	64
2	((caplacizumab[Supplementary Concept] OR alx-0081[Supplementary Concept] OR alx 0681[Supplementary Concept] OR alx 81[Supplementary Concept] OR alx0081[Supplementary Concept] OR alx0681[Supplementary Concept] OR alx81[Supplementary Concept] OR alx 0081[Supplementary Concept] OR))	27
3	((2r27ab6766[EC/RN Number] OR 915810-67-2[EC/RN Number]))	27
4	(#1 OR #2 OR #3)	69
5	((animals [mh] NOT humans [mh:noexp]))	4699615
6	#4 not #5	66

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 Week 20	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	caplacizumab/	194
2	(caplacizumab or alx-0081 or "alx 0081" or "alx 0681" or alx 81 or alx0081 or alx0681 or alx81 or 2r27ab6766 or 915810-67-2).ti,ab,kw,tn,rm.	250
3	or/1-2	250
4	(animal/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or nonhuman/) not exp human/	6020880
5	3 not 4	246

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	Issue 5 of 12, May 2020	
Suchfilter	Trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(caplacizumab or alx-0081 or "alx 0081" or "alx 0681" or "alx 81" or alx0081 or alx0681 or alx81 or 2r27ab6766 or "915810-67-2")	53

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

entfällt

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	PubMed.gov (inkl. Medline)	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	1946 to 18.05.2020	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(caplacizumab[Title/Abstract] OR alx-0081[Title/Abstract] OR alx 0681[Title/Abstract] OR alx 81[Title/Abstract] OR alx0081[Title/Abstract] OR alx0681[Title/Abstract] OR alx81[Title/Abstract] OR 2r27ab6766[Title/Abstract] OR 915810-67-2[Title/Abstract] OR alx 0081[Title/Abstract])	64
2	((caplacizumab[Supplementary Concept] OR alx-0081[Supplementary Concept] OR alx 0681[Supplementary Concept] OR alx 81[Supplementary Concept] OR alx0081[Supplementary Concept] OR alx0681[Supplementary Concept] OR alx81[Supplementary Concept] OR alx 0081[Supplementary Concept] OR))	27
3	((2r27ab6766[EC/RN Number] OR 915810-67-2[EC/RN Number]))	27
4	(#1 OR #2 OR #3)	69
5	((animals [mh] NOT humans [mh:noexp]))	4699615
6	#4 not #5	66

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 Week 20	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	caplacizumab/	194
2	(caplacizumab or alx-0081 or "alx 0081" or "alx 0681" or alx 81 or alx0081 or alx0681 or alx81 or 2r27ab6766 or 915810-67-2).ti,ab,kw,tn,rn.	250
3	or/1-2	250
4	(animal/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or nonhuman/) not exp human/	6020880
5	3 not 4	246

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Wiley Cochrane Library	
Datum der Suche	18.05.2020	
Zeitsegment	Issue 5 of 12, May 2020	
Suchfilter	Trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(caplacizumab or alx-0081 or "alx 0081" or "alx 0681" or "alx 81" or alx0081 or alx0681 or alx81 or 2r27ab6766 or "915810-67-2")	53

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	caplacizumab OR alx-0081 OR alx 0681 OR alx 81 OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR 915810-67-2 OR alx 0081 [other terms]
Treffer	7

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	caplacizumab OR alx-0081 OR alx 0681 OR alx 81 OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR 915810-67-2 OR alx 0081
Treffer	9 (33 records for 9 trials)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	caplacizumab OR "alx-0081" OR "alx 0681" OR "alx 81" OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR "alx 0081" OR 915810-67-2
Treffer	4

Studienregister	Klinische Prüfungen (Clinical Trials) database
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	Die folgenden Suchbegriffe wurden jeweils im Feld ‘Textfelder’ abgefragt und mit ODER verknüpft: caplacizumab alx-0081 alx 0681 alx 81 alx0681 alx 0081 alx0081 2r27ab6766 915810-67-2 ((((((FT=caplacizumab? OR FT=alx-0081?) OR FT=alx 0681?) OR FT=alx 81?) OR FT=alx0681?) OR FT=alx 0081?) OR FT=alx0081?) OR FT=2r27ab6766?) OR FT=915810-67-2?
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

entfällt

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	caplacizumab OR alx-0081 OR alx 0681 OR alx 81 OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR 915810-67-2 OR alx 0081 [other terms]
Treffer	7

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	caplacizumab OR alx-0081 OR alx 0681 OR alx 81 OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR 915810-67-2 OR alx 0081
Treffer	9 (33 records for 9 trials)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	caplacizumab OR "alx-0081" OR "alx 0681" OR "alx 81" OR alx0081 OR alx0681 OR alx81 OR 2r27ab6766 OR "alx 0081" OR 915810-67-2
Treffer	4

Studienregister	Klinische Prüfungen (Clinical Trials) database
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.05.2020
Suchstrategie	<p>Die folgenden Suchbegriffe wurden jeweils im Feld 'Textfelder' abgefragt und mit ODER verknüpft:</p> <p>caplacizumab alx-0081 alx 0681 alx 81 alx0681 alx 0081 alx0081 2r27ab6766 915810-67-2</p> <p>(((((FT=caplacizumab? OR FT=alx-0081?) OR FT=alx 0681?) OR FT=alx 81?) OR FT=alx0681?) OR FT=alx 0081?) OR FT=alx0081?) OR FT=2r27ab6766?) OR FT=915810-67-2?</p>
Treffer	3

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	BLAIR, H. A. & LYSENG-WILLIAMSON, K. A. 2019. Caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a profile of its use. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> , 35, 263-270.	A3a - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
2.	ESTCOURT, L. J. 2019. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (HERCULES trial). <i>Transfusion Medicine</i> , 29, 146-148.	A3a - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
3.	HADDLEY, K. 2016. Anti-von Willebrand factor treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Drugs of the Future</i> , 41, 589-594.	A3a - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
4.	OLSON, S. R. & SAMUELSON-BANNO, B. T. 2019. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. <i>N Engl J Med</i> , 380, e32.	A3a - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

entfällt

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

entfällt

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	JOLY, B. S., COPPO, P. & VEYRADIER, A. 2017. Thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> , 129, 2836-2846.	A4b - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
2.	UHL, L., KISS, J. E., MALYNN, E., TERRELL, D. R., VESELY, S. K. & GEORGE, J. N. 2017. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: lessons from the STAR trial. <i>Transfusion</i> , 57, 2532-2538.	A3b - Behandlung mit anderen Therapeutika

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	<p>Ablynx NV. Follow-up Study for Patients Who Completed Study ALX0681-C301 (NCT02878603) (Post-HERCULES) clinicaltrials.gov,2016 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878603].</p> <p>= Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES) (EUCTR2016-001503-23)</p> <p>(5 Treffer)</p>	A4a – Niedrigere Evidenzstufe als RCT TITAN und HERCULES (Ein-Arm-Studie/Post-Hercules-Langzeit)
2.	<p>Ablynx NV. Comparative Study of ALX-0081 Versus GPIIb/IIIa Inhibitor in High Risk Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Patients (NCT01020383) clinicaltrials.gov,2009 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020383].</p> <p>= A phase II randomized, open label clinical trial in high risk percutaneous coronary intervention (PCI) patients receiving standard antithrombotic treatment plus either ALX-0081 or GPIIb/IIIa inhibitor (ReoPro®) over a period of 24 hours (EUCTR2009-012206-39-BE)</p> <p>(5 Treffer)</p>	A1a – Andere Indikation
3.	<p>Ablynx NV. Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab (NCT02189733) clinicaltrials.gov,2014 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733].</p>	A1a – Andere Indikation

	= A Phase I, Single Center, Open-Label, Randomized, Single Dose Cross-Over Study in Healthy Male Subjects to Investigate the Bioequivalence and Tolerability of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab (EUCTR2014-001294-13) (2 Treffer)	A4a – Niedrigere Evidenzstufe als RCT TITAN und HERCULES (Phase I-Studie)
4.	Ablynx NV. Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects (NCT03172208) clinicaltrials.gov,2017 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208]. (2 Treffer)	A4a – Niedrigere Evidenzstufe als RCT TITAN und HERCULES (Phase I-Studie)
5.	Sanofi. A Trial of Caplacizumab in Japanese Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) (NCT04074187) clinicaltrials.gov,2019 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074187]. (2 Treffer)	A4a – Niedrigere Evidenzstufe als RCT TITAN und HERCULES (Open Label-Studie)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Entfällt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Entfällt

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz:	Ausschlussgrund:
1.	Ablynx NV. Follow-up Study for Patients Who Completed Study ALX0681-C301 (NCT02878603) (Post-HERCULES) clinicaltrials.gov,2016 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878603].	A1b – Falsche Population (Ausschließlich Erwachsene)

	<p>= Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES) (EUCTR2016-001503-23)</p> <p>(5 Treffer)</p>	
2.	<p>Ablynx NV. Comparative Study of ALX-0081 Versus GPIIb/IIIa Inhibitor in High Risk Percutaneous Coronary Intervention (PCI) Patients (NCT01020383) clinicaltrials.gov,2009 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020383].</p> <p>= A phase II randomized, open label clinical trial in high risk percutaneous coronary intervention (PCI) patients receiving standard antithrombotic treatment plus either ALX-0081 or GPIIb/IIIa inhibitor (ReoPro[®]) over a period of 24 hours (EUCTR2009-012206-39-BE)</p> <p>(5 Treffer)</p>	<p>A1b – Falsche Population (Ausschließlich Erwachsene)</p> <p>A2b – Falsche Indikation</p>
3.	<p>Ablynx NV. Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab (NCT02189733) clinicaltrials.gov,2014 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733].</p> <p>= A Phase I, Single Center, Open-Label, Randomized, Single Dose Cross-Over Study in Healthy Male Subjects to Investigate the Bioequivalence and Tolerability of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab (EUCTR2014-001294-13)</p> <p>(2 Treffer)</p>	<p>A1b – Falsche Population (Ausschließlich Erwachsene)</p> <p>A2b – Falsche Indikation</p>
4.	<p>Ablynx NV. Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects (NCT03172208) clinicaltrials.gov, 2017 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208].</p> <p>(2 Treffer)</p>	<p>A1b – Falsche Population (Ausschließlich Erwachsene)</p> <p>A2b – Falsche Indikation</p>
5.	<p>Sanofi. A Trial of Caplacizumab in Japanese Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) (NCT04074187) clinicaltrials.gov, 2019 [Available from: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074187].</p>	<p>A1b – Falsche Population (Ausschließlich Erwachsene)</p>

	(2 Treffer)	
--	-------------	--

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HERCULES

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Caplacizumab bei Verabreichung zusätzlich zur Standardbehandlung bei Patienten mit einer akuten Episode von erworbener thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (aTTP). Die Studie bewertete die Wirksamkeit von Caplacizumab bei der schnelleren Wiederherstellung der normalen Thrombozytenzahl.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist: Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl. Das Ansprechen der Thrombozytenzahl ist definiert als initiale Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen.</p> <p>Darüber hinaus die Wirkung der Behandlung mit Caplacizumab auf einen kombinierten Endpunkt der TTP-Mortalität, Rezidiv von TTP und schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen während der Behandlung mit der Studienmedikation. Des Weiteren wurden weitere Endpunkte Endpunkte wie Rezidive während des gesamten Untersuchungszeitraums, die Therapierefraktärität und die Zeit bis zur Normalisierung von Organschaden-Markern bewertet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine doppelblinde, randomisierte, parallele, multizentrische, placebo-kontrollierte Studie der Phase III. Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung wurden die Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Die Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow Coma Scale [GCS]).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (Version 1.0 vom 5. Juni 2015) wurde während der Studie zweimal geändert (Version 2.0 vom 08. April 2016 und Version 3.0 vom 20. Juli 2016). Zusätzlich zu diesen zwei globalen Protokolländerungen wurde eine lokale Protokolländerung an ausgewählten Standorten eingereicht (Protokoll v3.0 - Pediatric v1.0 vom 31. August 2016), um die Aufnahme von pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren zu ermöglichen (gemäß den im pädiatrischen Prüfplan EMEA-001157-PIP01-11-M01 dargelegten Verpflichtungen und Vereinbarungen). Zum Zeitpunkt des Erreichens der ursprünglich geplanten Anzahl von Probanden (132) waren keine pädiatrischen Probanden aufgenommen worden. In dem Bemühen, die Aufnahme von Kindern zu ermöglichen, wurde die Studie für einen weiteren Monat offengehalten, was letztendlich dazu führte, dass 145 Probanden aufgenommen wurden.</p> <p>Die wichtigsten Merkmale der ersten Protokolländerung (Version 2.0 vom 08.04.2016) sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein zusätzliches Ausschlusskriterium wurde hinzugefügt, um Patienten auszuschließen, die zuvor an einer klinischen Studie mit Caplacizumab teilgenommen und Caplacizumab erhalten hatten oder bei denen der zugewiesene Behandlungsarm unbekannt war. • Das Zeitfenster für die Verabreichung der Studienmedikation als i.v. Bolusinjektion wurde aktualisiert innerhalb von 2 Stunden auf 6 Stunden bis 15 Minuten vor PA, um mehr Flexibilität an den Studienzentren zu ermöglichen. • Eine Formulierung wurde hinzugefügt, um anzugeben, dass die retrospektive Datenerhebung auch die Ergebnisse des ADAMTS13-Aktivitätstests umfasst, welche standardmäßig bei der Aufnahme durchgeführt wurde. • Eine Formulierung wurde in den Zeitplan der Bewertung aufgenommen, um klarzustellen, woraus die Beurteilung der Blutung besteht, um zu betonen, dass im Falle einer schweren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und/oder ernsthaften Überempfindlichkeitsreaktion eine Blutprobe entnommen werden muss und dass in Woche 5 keine Studienmedikation verabreicht werden sollte, wenn keine Behandlungserweiterungen durchgeführt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um das Risiko einer unbeabsichtigten Erblindung zu verringern, wurde klargestellt, dass eine Analyse von RICO nur im Zentrallabor durchgeführt werden kann. Darüber hinaus wurde betont, dass jedes Erblindungsereignis zum Abbruch der Behandlung für den betroffenen Probanden führen sollte. <p>Die wichtigsten Merkmale der zweiten Protokolländerung (Version 3.0 vom 20. Juli 2016) sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der Probanden, die in die Studie einbezogen werden sollten, wurde von 92 auf 132 erhöht, um eine Änderung des angenommenen Behandlungsunterschieds für den primären Endpunkt bei der Berechnung der Stichprobengröße zu berücksichtigen (zum Angleichen mit den Ergebnissen der Phase II Studie), um Drop-outs zu berücksichtigen und die statistische Aussagekraft der wichtigsten sekundären Endpunktanalysen zu erhöhen. • Die Bewertung der Verwendbarkeit des Caplacizumab-Kits wurde aus dem Bewertungsplan gestrichen, da die Berichterstattung nur im Falle von Problemen bei der Vorbereitung und/oder Verabreichung des Studienmedikaments durch den Patienten (oder ggf. den Betreuer) erfolgte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Erwachsene mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP, die die Einleitung der täglichen PA-Behandlung erforderte.</p> <p>Die wichtigsten Kriterien für die Aufnahme waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Diagnose der erworbenen TTP (initial oder rezidivierend), einschließlich Thrombozytopenie und mikroskopischer Nachweis der Fragmentierung roter Blutkörperchen (z. B. Schistozysten) • Erforderliche Einleitung der täglichen PA-Behandlung, und 1 PA-Behandlung vor der Randomisierung erhalten <p>Die Hauptkriterien für den Ausschluss waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9 / L$ • Serumkreatininspiegel $> 200 \mu\text{mol} / L$, wenn die Thrombozytenzahl $> 30 \times 10^9 / L$ ist (um mögliche Fälle eines atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms auszuschließen [aHUS]) • Bekannte andere Ursachen für 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 ○ Bekannte oder vermutete Sepsis ○ Diagnose der disseminierten intravasalen Gerinnung • Angeborene TTP (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bekannt) • Schwangerschaft oder Stillzeit • Klinisch signifikante aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko (ohne Thrombozytopenie) • Bekannte chronische Behandlung mit Antikoagulanzen, die nicht sicher unterbrochen werden konnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vitamin-K-Antagonisten ○ Heparin oder niedermolekulares Heparin (LMWH) ○ Nicht-Acetylsalicylsäure nicht-steroidale entzündungshemmende Moleküle • Maligne arterielle Hypertonie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Zustand, der nicht mit TTP assoziiert ist, mit einer Lebenserwartung von <6 Monaten, wie z. B. Malignität im Endstadium • Personen, die zuvor an einer klinischen Studie mit Caplacizumab teilgenommen und Caplacizumab erhalten hatten oder für die der zugewiesene Behandlungsarm unbekannt war.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Koordinierender Hauptprüfer war Marie Scully (Großbritannien)</p> <p>Die Teilnehmer wurden in 55 Studienzentren in 15 Ländern eingeschrieben: Australien (3 Zentren), Österreich (1 Zentrum), Belgien (4 Zentren), Kanada (4 Zentren), Tschechische Republik (2 Zentren), Frankreich (6 Zentren), Ungarn (2 Zentren), Israel (4 Zentren), Italien (5 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Spanien (6 Zentren), Schweiz (1 Zentrum), Türkei (3 Zentren), Großbritannien (3 Zentren) und den Vereinigten Staaten Staaten von Amerika (10 Zentren)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung wurden die Probanden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow Coma Scale [GCS]).</p> <p>Standard Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PA mit Plasma (z. B. frisch gefrorenes Plasma, flüssigen Reinigungsmitteln/virusinaktiviertes Plasma, Kryosupernatant) vom 1-fachen bis 1,5 fachen geschätztem Plasmavolumen, täglich nach der Randomisierung. <p>Der PA vor der Randomisierung sollte in Umfang und Intensität im Ermessen des Prüfers gegeben werden.</p> <p>Sobald die Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ betrug, musste die PA-Behandlung für mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.</p> <p>Ein ausschleichen der PA nach Normalisierung der Thrombozytenzahl, definiert als Verringerung ihrer Häufigkeit auf weniger als einmal pro</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tag, sollte dringend vermieden werden und bei Erwägung, mit dem medizinischen Studienmonitor besprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte mit einem (Methyl)prednisolon- oder (Methyl)prednison-Regime von mindestens 1 mg/kg/Tag intravenös (i.v.) oder oral (p.o.) während der täglichen PA-Behandlung begonnen und für die erste Woche nach Ende der täglichen PA fortgesetzt werden. <p>Danach konnten Kortikosteroide nach Ermessen des Prüfarztes ausgeschlossen werden, mit dem Ziel, bis zum 30. Tag nach Beendigung der täglichen PA Kortikosteroid-frei zu sein, wenn dies klinisch indiziert ist. Bei dem Studienbesuch in der 3. Woche der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode wurde die Kortikosteroidreduktion basierend auf den ADAMTS13 Aktivitätsdaten der vorherigen 2 Besuche und anderen klinischen Anzeichen der Grunderkrankung erneut bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere immunsuppressive Behandlung: Die Verwendung einer anderen immunsuppressiven Behandlung (z. B. Rituximab) wurde gemäß dem Praxisstandard des Studienzentrums zugelassen, sollte aber unter Berücksichtigung der erforderlichen Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden. <p>Behandlung mit der Studienmedikation:</p> <p>Tägliche PA-Periode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiale i.v. Dosis: Die Probanden erhielten eine Einzeldosis von 10 mg des Studienmedikaments als i.v. Bolusinjektion zwischen 6 Stunden bis 15 Minuten vor der ersten PA nach der Randomisierung; <p>Eine i.v. Bolusinjektion von 10 mg wurde auch vor der ersten PA gegeben, die zur Behandlung einer ersten Exazerbation oder eines Rückfalls durchgeführt wurde.</p> <p>Tägliche subkutane (s.c.) Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb von 2 Stunden nach Beendigung jeder täglichen PA, erfolgte die s.c. Injektion von 10 mg des Studienmedikaments täglich während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der gesamten Dauer der PA-Behandlung.</p> <p>30 Tage post-tägliche PA-Periode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die tägliche s.c. Verabreichung von 10 mg des Studienmedikaments sollte über einen Zeitraum von 30 Tagen nach dem Stopp der täglichen PA fortgesetzt werden. Keine Anpassung dieses Zeitraums sollte im Falle des Ausschleichens der PA erfolgen. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde den Probanden erlaubt, sich das Studienmedikament selbst zu verabreichen (nachdem sie gelernt hatten, wie sie das Studienmedikament vorbereiten und subkutan verabreichen). <p>Verlängerung der Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verlängerung der Behandlung mit der Studienmedikation nach 30 Tagen wurde geleitet von einer Reihe von Risikofaktoren für den Rückfall in der vorliegenden TTP-Episode und sollte mit einer Optimierung der immunsuppressiven Behandlung einhergehen. <p>Zu den Risikofaktoren zählten das ADAMTS13-Aktivitätsprofil (wöchentlich gemessen) sowie andere Anzeichen und Symptome der fortdauernden Aktivität der Grunderkrankung, wie z. B. das Vorhandensein von Hemmstoffen, wenn sie als Routinepraxis am Studienzentrum gemessen werden.</p> <p>Für Patienten mit einem ADAMTS13-Aktivitätslevel von weniger als 10% basierend auf wöchentlichen Messungen oder mit anderen Anzeichen der zugrundeliegenden Krankheitsaktivität sollte eine medikamentöse Behandlung für weitere 7 Tage aber nur für maximal 28 Tage fortgesetzt werden.</p> <p>Parallel dazu sollte die Optimierung der immunsuppressiven Behandlung ab dem Besuch in Woche 3, der 30-tägigen post-täglichen PA-Phase in Erwägung gezogen werden und könnte eine Umkehrung des Kortikosteroidausschleichens durch Erhöhung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Kortikosteroiden oder den Beginn/die Fortsetzung von anderen immunsuppressiven Behandlungen, wie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rituximab (nach Praxis-Standard des Studienzentrums), beinhalten.</p> <p>Die Verlängerung der medikamentösen Behandlung sollte gestoppt werden, wenn die Aktivität von ADAMTS13 einen anhaltenden Aufwärtstrend von >10% oder andere Anzeichen für die Auflösung der zugrundeliegenden Krankheitsaktivität aufwies, spätestens jedoch am 28. Tag der Verlängerung der Behandlungsphase mit dem Studienmedikament.</p> <p>Wiederholung der TTP-Episode</p> <ul style="list-style-type: none"> Exazerbation wurde definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Erholung der Thrombozytenzahl (Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen), was eine Wiederaufnahme der täglichen PA, die während der ersten 30 Tage postoperativ erfolgte, erforderte. <p><u>Exazerbation</u></p> <p>Im Falle einer ersten Exazerbation der vorliegenden TTP-Episode erhielten die Probanden unverblindet (open-label) Caplacizumab zusammen mit einer täglichen PA, unabhängig davon, was die anfängliche Behandlungszuteilung war. Die Verblindung sollte noch nicht aufgehoben werden für die erste Gabe von Caplacizumab. Der Caplacizumab Behandlungs- und Vistenzeitplan waren die gleichen wie während der ersten Behandlungszeit und beinhalteten den i.v. Bolus, tägliche PA (variable Dauer), 30 Tage post-tägliche PA und mögliche Behandlungserweiterung. Falls eine Person nachfolgende Exazerbationen hatte, sollte eine standardmäßige Behandlung der täglichen PA und eine geeignete immunsuppressive Behandlung, gemäß dem Praxisstandard im Studienzentrum, eingeleitet werden. Es sollte keine erneute Initiierung der Studienmedikation für eine zweite oder nachfolgende Exazerbation erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rückfälle wurde definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Erholung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode auftrat und die eine Re-Initiation der täglichen PA erforderte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Rückfall während der Verlängerung der Studienbehandlung</u></p> <p>Wenn ein Proband ein erstes TTP-Rezidiv hatte, während er in der Behandlungserweiterungsperiode noch ein Studienmedikament erhielt, dann sollte die tägliche PA als Teil der Standardbehandlung zusammen mit einer geeigneten immunsuppressiven Behandlung begonnen werden. Die Behandlung mit der Studienmedikation sollte als unverblindetes (open-label) Caplacizumab fortgesetzt werden, unabhängig davon, was die anfängliche Behandlungsallokation war und ohne die Verblindung mit der ersten Gabe zu brechen. Der Caplacizumab Behandlungs- und Vistenzeitplan waren die gleichen wie während der ersten Behandlungszeit und beinhalteten den i.v. Bolus, tägliche PA (variable Dauer), 30 Tage post-tägliche PA und mögliche Behandlungserweiterung. Falls eine Person nachfolgende Rückfälle hatte, sollte eine standardmäßige Behandlung der täglichen PA und eine geeignete immunsuppressive Behandlung, gemäß dem Praxisstandard im Studienzentrum, eingeleitet werden. Es sollte keine erneute Initiierung der Studienmedikation für einen zweiten oder nachfolgenden Rückfall erfolgen.</p> <p><u>Rezidiv während der 4-wöchigen Nachbeobachtungszeit</u></p> <p>In dem Fall, dass ein Proband einen ersten oder nachfolgenden TTP-Rückfall nach Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation (d.h. in der Nachbeobachtungs-Periode) hatte, sollte eine Standardbehandlung für die tägliche PA und geeignete immunsuppressive Behandlung gemäß dem Praxisstandard im Studienzentrum, eingeleitet werden. Es gab keine Wiederaufnahme der Verabreichung von Studienmedikamenten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Das primäre Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Caplacizumab bei der schnelleren Wiederherstellung der normalen Thrombozytenzahlen.</p> <p>Sekundäre Ziele sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Wirkung des Studienmedikaments auf einen kombinierten Endpunkt der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TTP-Mortalität, Rezidiv von TTP und schwerwiegende thromboembolischen Ereignissen während der Behandlung mit der Studienmedikation, zu bewerten,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Wirkung des Studienmedikaments auf die Prävention des rezidivierens von TTP über den gesamten Studienzeitraum zu bewerten • die Wirkung des Studienmedikaments auf die Behandlungsrefraktärität zu bewerten • die Wirkung des Studienmedikaments auf Biomarker für Organschäden zu bewerten: Lactatdehydrogenase (LDH), kardiales Troponin I (cTnI) und Serumkreatinin • die Wirkung des Studienmedikaments auf den Plasmaaustausch (PA) Parameter (Tage mit PA und Volumen), Tage auf der Intensivstation, Tage im Krankenhaus zu bewerten • unerwünschte Ereignisse (UE) • pharmakodynamische (PD) Marker: von Willebrand-Faktor (vWF), Gerinnungsfaktor VIII (FVIII), Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (RICO) • pharmakokinetische (PK) Parameter • Immunogenität (Anti-Drug-Antikörper [ADA])
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die wichtigsten Merkmale der ersten Protokolländerung (Version 2.0 vom 08.04.2016) in Bezug auf die Zielkriterien sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die wesentlichen und anderen sekundären Endpunkte wurden im Hinblick auf eine hierarchische statistische Testweise der wesentlichen sekundären Endpunkte neu formuliert und neu geordnet. Darüber hinaus wurde die Zwischenanalyse der Wirksamkeit entfernt und die Beschreibung der Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte aktualisiert, um das hierarchische Testen widerzuspiegeln. Die sekundären Ziele wurden neu formuliert, um der Neuformulierung der sekundären Endpunkte zu entsprechen. • Details zur Beurteilung der wichtigsten thromboembolischen Ereignisse und des TTP-bedingten Todes wurden hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Da an Tag 5 keine EKG-Beurteilung geplant war, wurde die Bewertung der kardialen Ischämie und/oder der Arrhythmie/Leitungsstörungen aus dem Schema der an Tag 5 zu bewertenden sekundären Endpunkte entfernt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Hypothese, die in dieser Studie getestet wurde, war die Überlegenheit von Caplacizumab im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Zeit bis zum Erreichen eines definierten Thrombozytenzahlanstiegs (initiale Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen).</p> <p>Die erforderliche Stichprobengröße wurde berechnet, um eine Studienstärke von mindestens 80% zu erreichen, die unter Verwendung eines zweiseitigen Log-Rank-Tests bei einem Signifikanzniveau von 5%, eine signifikante Verringerung der Zeit bis zum Erreichen eines definierten Thrombozytenzahlanstiegs ermitteln kann. Die Entstehungsphase betrug 2,5 Jahre und die Zeit bis zum Ereignis 45 Tage. Für Patienten im Caplacizumab -Arm wurde eine geschätzte Verringerung der Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl von 40% angenommen. Mit einer mittleren Ansprechzeit im Placebo-Arm von 7 Tagen würde dies einer medianen Ansprechzeit im Caplacizumab-Arm von 4,2 Tagen entsprechen. Zusätzlich wurde eine erwartete Abbruchrate von 10% in den ersten 10 Tagen nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bei den Berechnungen berücksichtigt. Basierend auf diesen Annahmen ergab sich eine Stichprobengröße von 132 Probanden (121 Ereignisse) vorausgesetzt einer 80% Studienpower. Die geplante Gesamtstichprobengröße von 132 Probanden ergab ebenfalls eine Stärke von etwa 83%, um eine 20%-ige Reduktion des ersten sekundären Studienendpunkts zu ermitteln, dazu wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit einer großen Stichprobenäherung und ein Signifikanzniveau von 5% verwendet. Dabei wurde eine Inzidenz von 30% und 10% entsprechend im Placebo- bzw. Caplacizumab-Arm angenommen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Mit Protokolländerung (Version 2.0 vom 08.04.2016) wurde die Zwischenanalyse der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeit entfernt. Ein vorzeitiger Studienabbruch erfolgte zu keiner Zeit.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung sollten Probanden mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow-Koma-Skala [GCS] ≤ 12 vs GCS = 13 - 15).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Nach Erhalt der mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Probanden nach den Einschluss- und Ausschlusskriterien gescreent und erhielten eine eindeutige Subjekt-Identifikations- (ID) -Nummer, die von einem interaktiven Web- / Voice-System zugeordnet wurde.</p> <p>Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung sollten Probanden mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten.</p> <p>Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow-Koma-Skala [GCS] ≤ 12 vs GCS = 13 - 15).</p> <p>Um die Integrität der Daten zu schützen, wurde die Behandlungszuteilung für Studienzentren, Probanden, Standortmonitore und andere Mitglieder des Studienteams bis zur abschließenden Datenbanksperrung (als der letzte Proband den letzten Besuch der Nachbeobachtung abgeschlossen hatte und die Daten als sauber angesehen wurden) verblindet.</p> <p>Es ist zu beachten, dass alle Patienten, die während der Behandlungsdauer ein Rezidiv erlitten, anschließend unabhängig von der anfänglichen Behandlungsallokation Caplacizumab in einem offenen Design erhielten, ohne jedoch die Verblindung für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die anfängliche Behandlungszuteilung zu brechen.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Nach Erhalt der mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Probanden nach den Einschluss- und Ausschlusskriterien gescreent und erhielten eine eindeutige Subjekt-Identifikations- (ID) -Nummer, die von einem interaktiven Web- / Voice-System zugeordnet wurde.</p> <p>Nach Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und nach Beginn der PA-Behandlung sollten Probanden mit einer klinischen Diagnose der erworbenen TTP im Verhältnis 1:1 randomisiert werden, um zusätzlich zur Standardtherapie Caplacizumab oder Placebo zu erhalten. Randomisierung wurde nach Schweregrad der neurologischen Symptome stratifiziert (Glasgow-Koma-Skala [GCS] ≤ 12 vs GCS = 13 - 15).</p> <p>Um die Integrität der Daten zu schützen, wurde die Behandlungszuteilung für Studienzentren, Probanden, Standortmonitore und andere Mitglieder des Studienteams bis zur abschließenden Datenbanksperre (als der letzte Proband den letzten Besuch der Nachbeobachtung abgeschlossen hatte und die Daten als sauber angesehen wurden) verblindet.</p> <p>Es ist zu beachten, dass alle Patienten, die während der Behandlungsdauer ein Rezidiv erlitten, anschließend unabhängig von der anfänglichen Behandlungsallokation Caplacizumab in einem offenen Design erhielten, ohne jedoch die Verblindung für die anfängliche Behandlungszuteilung zu brechen.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Um die Integrität der Daten zu schützen, wurde die Behandlungszuteilung für Studienzentren, Probanden, Standortmonitore und andere Mitglieder des Studienteams bis zur abschließenden Datenbanksperre (als der letzte Proband den letzten Besuch der Nachbeobachtung abgeschlossen hatte und die Daten als sauber angesehen wurden) verblindet.</p> <p>Es ist zu beachten, dass alle Patienten, die während der Behandlungsdauer ein Rezidiv erlitten, anschließend unabhängig von der anfänglichen Behandlungsallokation Caplacizumab in einem offenen Design erhielten, ohne jedoch die Verblindung für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die anfängliche Behandlungszuteilung zu brechen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist: Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl. Das Ansprechen der Thrombozytenzahl ist definiert als initiale Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ mit anschließendem Stopp der täglichen PA innerhalb von 5 Tagen.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl im Caplacizumab-Arm und Placebo-Arm wird verglichen, indem ein zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test auf der Grundlage einer Kaplan-Meier (KM) -Analyse unter Berücksichtigung des Schweregrads der neurologischen Beteiligung als Stratifikationsfaktor (gemäß GCS, Stratifikationsfaktor verwendet unter Randomisierung: $\leq 12/13-15$). Diese Analyse wird in der ITT-Population durchgeführt. Die Probanden werden entsprechend der Behandlung analysiert, der sie zugewiesen wurden.</p> <p>Neben dem p-Wert enthält die Tabelle der primären Analyse Standard-KM-Schätzungen wie den Median, 25% Perzentil und 75% Perzentil der Zeit bis zum Thrombozytenzahlansprechen nach Behandlungsgruppe mit assoziierten 95% KIs sowie die Anzahl von Ereignissen und die Anzahl der zensierten („censored“) Beobachtungen. Diese Zusammenfassung wird sowohl nach GCS-Kategorie als auch insgesamt, d.h. nicht nach GCS-Kategorie sortiert, dargestellt.</p> <p>Die Daten werden ebenfalls unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl als abhängige Variable und Behandlungsgruppe und GCS-Kategorie als unabhängige Variablen analysiert. Die Hazard Ratio (HR) des Cox-Modells wird zusammen mit dem 95% KI in der Tabelle angegeben.</p> <p>Die Angemessenheit des Cox-Modells wird unter Verwendung der graphischen und numerischen Methoden von Lin, Wei und Ying (1993) getestet. Die proportionale Risikoannahme wird überprüft, indem eine Transformation der Martingal-Residuen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwendet wird, die als der empirische Score-Prozess bekannt ist.</p> <p>Die Annahme wird grafisch getestet, indem simulierte Score-Prozesse grafisch dargestellt und mit dem beobachteten Score-Prozess verglichen werden. Zusätzlich wird ein Supremum-Test durchgeführt, um den Anteil der simulierten Score-Prozesse zu bewerten, die eine maximale Punktzahl ergeben, die größer ist als der maximal beobachtete Score-Prozess. Ein sehr kleiner Wert (p-Wert) weist auf eine Verletzung proportionaler Hazards hin. Für den Fall, dass die Annahme der proportionalen Hazards nicht zutrifft, wird das Cox-Modell angepasst, um Covariate mit zeitlichen Interaktionen zu berücksichtigen.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Bestätigungshypothesen werden nur für die wichtigsten sekundären Endpunkte getestet. Um die Rate falsch-positiver Schlussfolgerungen mit einer Fehlerquote von 5% zu kontrollieren, wird eine festgelegte Reihenfolge angewendet. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind hierarchisch geordnet. Dies ermöglicht ein statistisches Testen dieser Endpunkte auf dem gleichen nominellen Signifikanzniveau von 5% ohne Anpassung, solange die Tests in der vordefinierten Reihenfolge stattfinden und alle Nullhypothesen abgelehnt werden die auf Endpunkte mit einem höheren Rang getestet werden (einschließlich der primäre Endpunkt).</p> <p>Sobald ein Test für einen bestimmten Endpunkt statistisch nicht signifikant ist, d. h. sobald die Sequenz bricht, wird kein Bestätigungstest für die verbleibenden Endpunkte in der Rangfolge durchgeführt. Der statistische Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen für die wichtigsten sekundären Endpunkte erfolgt anhand der folgenden geplanten Analysen (in hierarchischer Reihenfolge):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit TTP-bedingtem Tod, einem Rezidiv von TTP oder mindestens einem behandlungsbedingten schweren thromboembolischen Ereignis (z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Unfall, Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose [TVT]) während der gesamten Behandlungsperiode (einschließlich Verlängerungen). Ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TTP-bedingter Tod ○ TTP-Rezidiv definiert als Exazerbation oder Rückfall Exazerbationen und Rückfälle werden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. ○ schwerwiegendes thromboembolisches Ereignis <p>2. Anteil der Probanden mit einem TTP Rezidiv im gesamten Studienzeitraum (einschließlich der Nachbeobachtungsperiode). Ein CMH-Test wird mit Anpassung für die GCS-Kategorie (Stratifikationsfaktor, der bei der Randomisierung verwendet wird) durchgeführt. Für beide Behandlungsgruppen werden nur Rezidive, die vor einem möglichen Wechsel zu Open-Label-Caplacizumab aufgetreten sind, für diese Analyse ausgewertet.</p> <p>3. Anteil der Probanden mit therapieresistanter TTP, definiert als Fehlen der Thrombozytenzahl nach 4 Tagen Standardbehandlung und LDH > unterer Normalwert (ULN). Ein CMH-Test wird mit Anpassung für die GCS-Kategorie (Stratifikationsfaktor, der bei der Randomisierung verwendet wird) durchgeführt.</p> <p>Fehlende Werte werden unter Verwendung der Mehrfachimputation (Markov Chain Monte Carlo) durch gemittelte simulierte Parameterwerte berechnet, außer wenn der Proband vor Tag 5 ausgeschlossen wurde. In diesem Fall wird der Proband in der Analyse nicht berücksichtigt. Die Anzahl der Simulationsiterationen wird an den Anteil der fehlenden Werte angepasst (0-10% fehlende Werte: 20 Iterationen, 10-20% fehlende Werte: 100 Iterationen), um die relative Effizienz</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(RE) der Mehrfachimputation unter Kontrolle zu halten.²²</p> <p>4. Zeit bis zur ersten Normalisierung aller drei Organschadenmarkerspiegel, d.h. LDH, cTnI und Serumkreatinin. Ein stratifizierter Log-Rank-Test wird basierend auf einer KM-Analyse mit Anpassung für die GCS-Kategorie und einem zusätzlichen Faktor für LDH (nicht für cTnI oder für Serumkreatinin) durchgeführt, der angibt, ob der Proband zu Beginn nur abnorme Werte aufweist oder nicht. Die Zeit bis zur Normalisierung wird durch die Anzahl der Tage mit zwei Dezimalstellen dargestellt.</p> <p>Zusätzlich zu den konfirmatorischen statistischen Tests werden Standardzusammenfassungenstatistiken für alle wichtigen sekundären Endpunkte bereitgestellt. Alle Analysen werden unter Verwendung der modifizierten ITT (mITT)-Population durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Endpunktanalyse wird in der mITT- und PP-Population wiederholt. • Die primäre Endpunktanalyse wird auch für die Zeit bis zur ersten Thrombozytenzahlansprechen (definiert als $\geq 150 \times 10^9/L$) in der mITT-Population wiederholt. Für diese Analyse ist die Anforderung, die tägliche PA innerhalb von 5 Tagen nach dem anfänglichen Thrombozytenzahlansprechen zu stoppen, nicht enthalten. Folglich werden nur Personen, die innerhalb von 45 Tagen keine Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ haben oder die vor der Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/L$ ausgeschieden sind, für die Analyse zensiert („censored“), wobei die Zeit zur Zensierung 45 Tage beträgt oder der Zeitpunkt des Ausscheidens, was auch immer zuerst eintritt. Die Zeit des Stopps der täglichen PA hat keinen Einfluss auf das Erreichen des

²² Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys Elektronische Ressource. Online-Ausg. ed. New York [u.a.]: Wiley; 1987. XXIX, 258 S. p.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunktes oder auf die Zeit der Zensierung.</p> <p>Die folgenden Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine KM-Analyse der Zeit bis zum Ansprechen der Thrombozytenzahl (primärer Endpunkt) in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo) wird für die folgenden Untergruppen separat durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ ADAMTS13-Aktivität bei Aufnahme oder Baseline: <10% / ≥10% ○ Vorherige TTP-Episode (en): initial/rezidiv ○ Schweregrad der Erkrankung in der Baseline-Kategorie: sehr schwer / weniger schwer: ja / nein <p>Jede Subgruppenanalyse wird nur durchgeführt, wenn mindestens 5 Datenpunkte pro Untergruppe in jeder Behandlungsgruppe verfügbar sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl und das Verhältnis der Patienten mit therapierefraktärer TTP nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo) wird für die folgenden Untergruppen zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> ○ ADAMTS13 Aktivität bei Aufnahme oder Baseline: <10% / ≥10% ○ Vorherige TTP-Episode (en): initial/rezidiv ○ Schweregrad der Erkrankung in der Baseline-Kategorie: sehr schwer / weniger schwerwiegend • Anzahl und Anteil der Patienten mit Rezidiv nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo, OL Caplacizumab) im gesamten Behandlungszeitraum und im gesamten Studienzeitraum werden nach Schweregrad der Erkrankung in der Ausgangskategorie (sehr schwer / weniger schwer) zusammengefasst. • Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem behandlungsbedingten schweren thromboembolischen Ereignis, das nach der Entscheidung durch die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo, OL Caplacizumab) im gesamten Behandlungszeitraum bestätigt wurde, wird nach Schweregrad der Erkrankung in der Ausgangskategorie (sehr schwerwiegend/weniger schwerwiegend) zusammengefasst.</p> <p>Die folgenden explorativen Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KM-Analyse der Zeit bis zum Thrombozytenzahl-Ansprechen nach dem Rezidiv (OL Caplacizumab-Behandlungsgruppe). • Die Wirkung einer Reihe von Kovariaten auf die Zeit bis zum Thrombozytenzahl-Ansprechen wird mittels eines explorativen Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit Zeit bis zum Thrombozytenzahl-Ansprechen als abhängige Variable und die Behandlungsgruppe und andere Kovariate als unabhängige Variablen getestet. • Zusammenfassung der Thrombozytenzahlwerte am Tag 1 der OL-Behandlungsperiode nach Behandlungsgruppe (OL Caplacizumab nach Placebo, OL Caplacizumab nach Caplacizumab). • Maximales Ansprechen der Thrombozytenzahl und Zeit bis zum maximalen Thrombozytenzahl-Ansprechen nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo). • Zusammenfassung der Merkmale der Grunderkrankung nach der Zeit bis zur Thrombozytenzahl-Ansprechkategorie (≤ 3 Tage/> 3 Tage) für mit Caplacizumab behandelte Patienten (Caplacizumab, OL Caplacizumab). • Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Probanden mit einem Rezidiv während der Nachbeobachtungszeit durch ADAMTS13-Aktivität am Ende der Behandlungsperiode $<10\%$ vs. $\geq 10\%$ nach Behandlungsgruppe (Caplacizumab, Placebo, OL Caplacizumab).

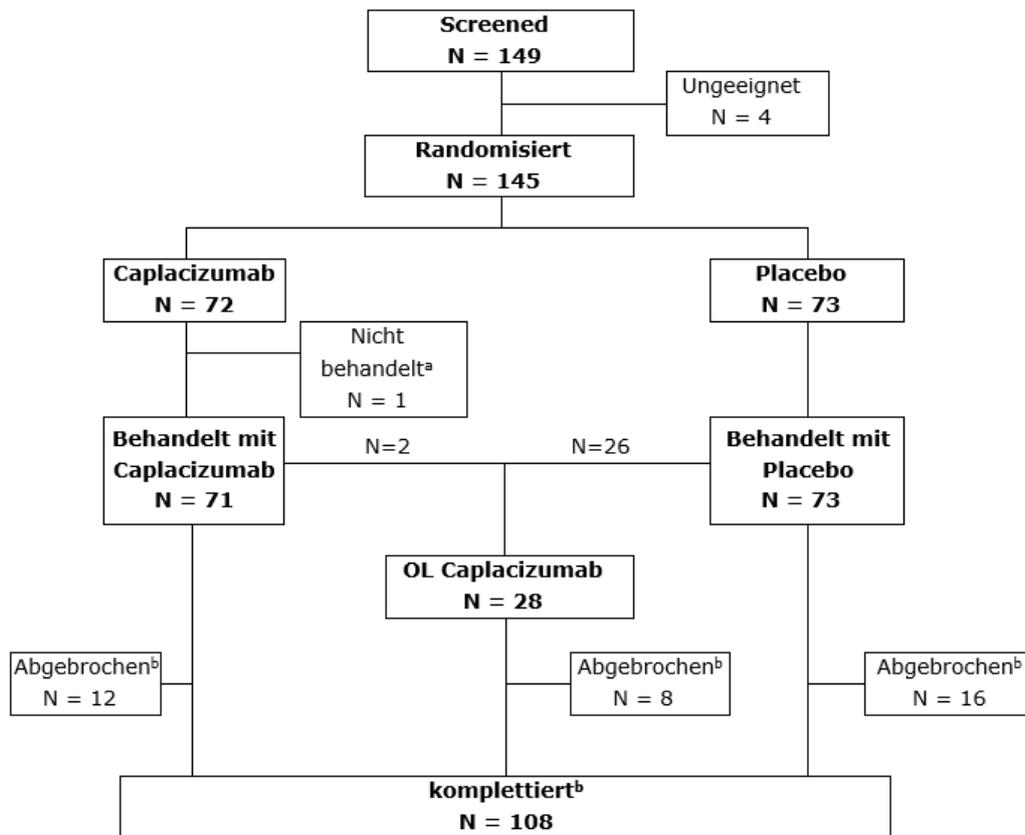
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • KM-Analyse der Zeit bis LDH \leq unterer Normalwert (ULN) nach Rezidiv (OL Caplacizumab). • KM-Analyse der Zeit bis zu cTnI $\leq 1 \times$ ULN nach Rezidiv (OL Caplacizumab). • KM-Analyse der Zeit zu Serum-Kreatinin $\leq 1 \times$ ULN nach dem Rezidiv (OL Caplacizumab). • KM-Analyse der Zeit bis zum Stopp der täglichen PA nach Rezidiv (OL Caplacizumab). <p>Alle Analysen werden auch in der Sicherheitspopulation durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildungen unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Von den 149 Probanden, die für diese Studie geprüft wurden, waren 4 Probanden eine Fehlauswahl und 145 Probanden wurden randomisiert und einer der Behandlungen zugeordnet (d.h. die ITT-Population): 72 und 73 Probanden entsprechend in der Caplacizumab-Gruppe bzw. Placebo-Gruppe. Alle Probanden, die randomisiert wurden, erhielten eine Studienmedikation, mit Ausnahme von 1 Probanden in der Caplacizumab-Gruppe (der seine Zustimmung vor der ersten Dosierung zurückzog). Daher wurden 71 Patienten in der Caplacizumab-Gruppe und 73 Patienten in der Placebo-Gruppe in die Sicherheitspopulation eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt beendeten 93 Patienten den doppelblinden Woche 5-Besuch (d.h. Das Ende der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode), 60 in der Caplacizumab-Gruppe und 33 in der Placebo-Gruppe. Insgesamt begannen 25 Probanden die Behandlungsverlängerung (d.h. hatten eine DB-Woche-6-Visite), 20 in der Caplacizumab-Gruppe und 5 in der Placebo-Gruppe. In der Caplacizumab-Gruppe hatten 2 Patienten eine Behandlungsverlängerung von 1 Woche, 4 Patienten hatten 2 Wochen Behandlungsverlängerung, 5 Patienten hatten 3 Wochen Behandlungsverlängerung und 9 Patienten hatten die maximale Verlängerungszeit von 4 Wochen. In der Placebogruppe hatte 1 Proband 1 Woche Behandlungsverlängerung, 1 Proband 3 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsverlängerungen und 3 Probandinnen maximal 4 Wochen Behandlungsverlängerungen.</p> <p>Insgesamt erlebten 31 Patienten (3 in der Caplacizumab-Gruppe und 28 in der Placebo-Gruppe) ein aTTP Rezidiv während der Behandlungsdauer (d.h. eine Exazerbation von TTP). Drei dieser Probanden brachen die Studie ab, und 28 (2 aus der DB Caplacizumab-Gruppe und 26 aus der DB-Placebo-Gruppe) wurden mit OL- Caplacizumab behandelt (d.h. hatten eine OL-Baseline Termin).</p> <p>Von den 28 Probanden, die OL- Caplacizumab erhielten, beendeten 20 Patienten den OL-Woche-5-Besuch (d.h. das Ende der 30-tägigen post-täglichen PA-Periode), von denen 7 (alle anfänglich zu Placebo randomisiert) mit einer Behandlungserweiterung begannen (d.h. hatten einen OL-Woche-6-Besuch), 1 Teilnehmer hatte 2 Wochen Behandlungsverlängerung, 1 Teilnehmer hatte 3 Wochen Behandlungsverlängerung und 5 Teilnehmer 4 Wochen Behandlungsverlängerung.</p> <p>Insgesamt schlossen 108 Subjekte (74,5%) die Studie ab (d. H. abgeschlossene Behandlung gemäß Protokoll und hatten ihren abschließenden Follow-up-Besuch), und 37 Subjekte (25,5%) wurden von der Studie ausgeschlossen. Ein niedrigerer Prozentsatz der Probanden in der Caplacizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beendete die Studienteilnahme vorzeitig (Caplacizumab :19,4% [14 Probanden] versus Placebo: 31,5% [23 Probanden]). Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren Rücknahme der Einwilligung und ärztliche Entscheidung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Probanden (6,2%) zogen ihre Zustimmung zurück, 4 (5,6%) in der Caplacizumab-Gruppe und 5 (6,8%) in der Placebo-Gruppe. • 6 Patienten (4,1%) unterbrachen die Studie aufgrund der Entscheidung des Arztes, 2 (2,8%) in der Caplacizumab-Gruppe und 4 (5,5%) in der Placebo-Gruppe. <p>Von den 28 Probanden, die OL- Caplacizumaberhielten (2 aus der DB- Caplacizumab -Gruppe und 26 aus der DB-Placebo-Gruppe), haben 4 (14,3%; alle aus der DB-Placebo-Gruppe) die Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abgebrochen. Gründe für das Abbrechen waren Rücknahme der Einwilligung (2 Probanden), Nichterscheinen / freiwilliges Ausscheiden in der Nachbeobachtung und Nichteinhaltung der Studienmedikation (jeweils bei 1 Probanden).</p> <p>Von den 145 Probanden, die an der Studie teilnahmen, traten 129 Probanden in die Nachbeobachtungsphase ein, 68 in der Caplacizumab-Gruppe und 61 in der Placebo-Gruppe. Es ist festzuhalten, dass gemäß dem Protokoll, Probanden, die die Studienmedikamenteneinnahme abbrachen, aber ihre Zustimmung zur Nachbehandlung in der Nachbeobachtungszeit nicht zurückzogen, zu einem vorzeitigen Abbruchbesuch und dem ersten und letzten Nachbeobachtungsbesuch zurückkehren mussten. Der Nachbeobachtungsbesuch am 7. Tag wurde von 121 Probanden, 63 in der Caplacizumab Gruppe und 58 in der Placebo-Gruppe und der Nachbeobachtungsbesuch am Tag 28 von 124 Probanden, 64 und 60 Probanden in der Caplacizumab- bzw. Placebo-Gruppe wahrgenommen.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Proband eingeschlossen: 20. November 2015</p> <p>Letzter Proband eingeschlossen: 16. August 2017</p> <p>Die geplante Studiendauer pro Proband lag zwischen 2 und 6 Monaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Zeitraum: Von der Unterzeichnung der Einwilligung bis zur Randomisierung • Behandlungsdauer: Abdeckung der täglichen PA-Periode (variable Dauer) und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode • Verlängerung der Behandlung: Verlängerung von 7 Tagen bis maximal 28 Tagen, d.h. 4 x 7 Tage • Open-Label: Falls eine Verschlimmerung während der 30-tägigen Behandlungsperiode oder ein Rückfall während der Behandlungserweiterungsperiode (erste Exazerbation oder Rückfall) auftraten, erhielten die Probanden eine unverblindete (open-label) Gabe von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Caplacizumab zusammen mit einer Wiederaufnahme der täglichen PA und einer optimierten immunsuppressiven Behandlung. Der Behandlungsplan und der Untersuchungsplan von Caplacizumab waren dieselben wie für die erste medikamentöse Behandlungsphase (welche die tägliche PA [variable Dauer] und 30 Tage nach der täglichen PA-Periode abdeckte) sowie eine mögliche Behandlungsverlängerungsdauer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungszeitraum von 4 Wochen: Nachbeobachtungsbesuche sollten 7 und 28 Tage nach dem letzten Tag der Studienmedikation durchgeführt werden.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die notwendige Stichprobengröße wurde erreicht (132 Probanden; 121 Ereignisse) und übertroffen (145 randomisiert). In dem Bemühen, die Aufnahme von Kindern zu ermöglichen, wurde die Studie für einen weiteren Monat offengehalten, was letztendlich dazu führte, dass 145 Probanden aufgenommen wurden.</p> <p>Die Studie wurde regulär beendet.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a: Eine Person, die mit Caplacizumab randomisiert wurde, zog die Einwilligung vor der ersten Verabreichung zurück.

^b: Es ist zu betonen, dass Personen, die die Einnahme von Studienmedikamenten eingestellt haben, aber die Einwilligung zur Nachbehandlung der FU nicht widerrufen haben, zu einem vorzeitigen Abbruchbesuch und den ersten und letzten FU-Besuchen zurückkehren mussten. Der Tag 7 FU-Besuch wurde von 121 Personen und der Tag 28 FU-Besuch von 124 Personen besucht.

Abbildung 4-14: Patientenfluss in HERCULES gemäß CONSORT

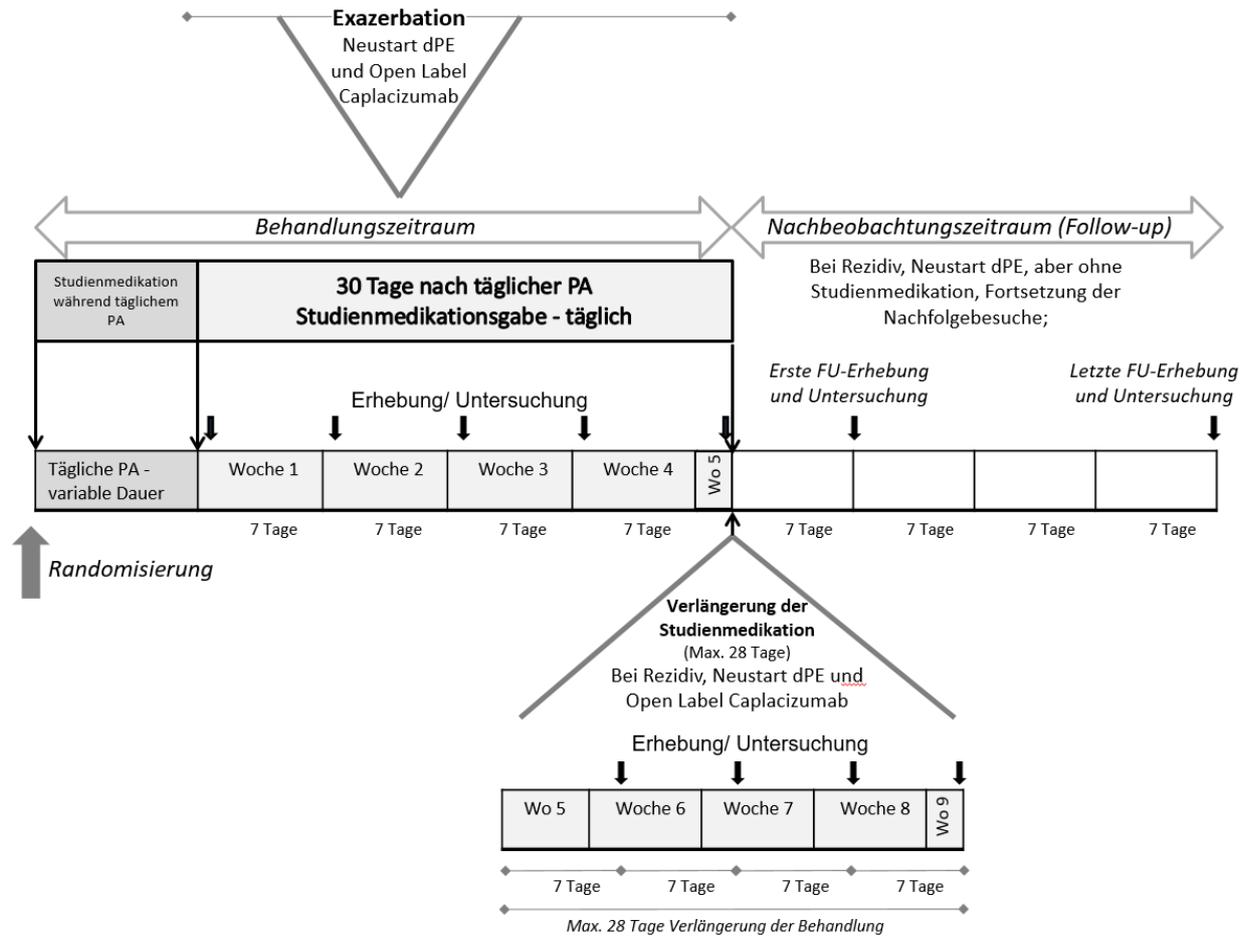


Abbildung 4-15: Überblick über das HERCULES Studiendesign

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Kaczmarek et al. (2019) nach Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Caplacizumab für rezidivierende thrombotische thrombozytopenische Purpura - Kurzbericht</p> <p>Es handelt sich um einen Einzelfallbericht einer jugendlichen Patientin, die an der Charité Berlin behandelt wurde.</p> <p>Es gibt keinen Studiensponsor.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Das primäre Ziel des Einzelfallberichts ist die Dokumentation des Therapieverlaufs einer Patientin.</p> <p>Studie</p> <p>Es handelt sich um eine einarmige, nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte, klinische Fallstudie (Einzelfallbericht).</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden Studiendauer Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>Studienort</p> <p>Die einarmige Studie wurde an der Charité in Berlin, Deutschland, durchgeführt.</p> <p>Studiendauer</p> <p>2 Episoden über einen Zeitraum von annäherungsweise 3 Jahren und 69 Tagen (dies entspricht 1.164 Tage)</p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Episode 1: Die Behandlungsdauer von 144 Tagen wurde von einem beteiligten Studienautor bestätigt. - zu Episode 2: Die Behandlungsdauer von 69 Tagen wurde von einem beteiligten Studienautor bestätigt (die gesamte Therapiedauer von 69 Tagen ist in der Abbildung zu sehen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Rekrutierung</u> n. a.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u> n. a.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u> n. a.</p>
4	Intervention	<p>Caplacizumab ist ein humanisierter Nanobody mit einem neuartigen Wirkmechanismus in der Behandlung der aTTP, welcher spezifisch und schnell auf die Thrombozytenadhäsion durch Bindung an den von Willebrand Faktor (vWF) abzielt. Caplacizumab blockiert die Interaktion von ULvWF mit Thrombozyten und wirkt daher unmittelbar auf die Thrombozytenadhäsion und die sich daraus ergebende Bildung und Akkumulation der Mikrothromben, die bei der aTTP die schwere Thrombozytopenie verursachen. Die Bildung der mikrovaskulären Thromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten assoziierten akuten Komplikationen von aTTP (einschließlich akuter Mortalität) sowie mittel- und langfristiger Morbidität. Der unmittelbare Wirkungseintritt von Caplacizumab kann die Patienten vor weiteren Manifestationen der Erkrankung schützen, während sich der zugrundeliegende Erkrankungsprozess auflösen kann. Im Gegensatz dazu zeigen Plasmaaustausch und Immunsuppression einen verzögerten Wirkungseintritt, der dazu führt, dass Patienten während der akuten Phase einer aTTP-Episode den Risiken der Bildung mikrovaskulärer Thromben ausgesetzt werden.</p> <p><u>Interventionen:</u></p> <p><u>Episode 1:</u> Plasmaaustausch (Tag 6 bis Tag 49), Kortikosteroide (500 mg/m² für 3 Tage, dann ab 60 mg/m² verjüngt), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Rituximab (375 mg/m²)</p> <p><u>Episode 2:</u> Plasmaaustausch (ab Tag 2 täglich, ab Tag 6 jeden 2. Tag), Kortikosteroide (500 mg/m² an drei aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von 60 mg/m² täglich) und MMF (500 mg zweimal täglich), Caplacizumab ab Tag 3 (10 mg täglich über 30 Tage, subkutan, keine erste i.v. Dosierung); nach Entlassung erfolgte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine ambulante Gabe von Caplacizumab für insgesamt 30 Tage (10 mg/Tag subkutan)</p> <p>Episode 1: kein Caplacizumab</p> <p>Episode 2: Caplacizumab ab Tag 3 (10 mg / Tag über 30 Tage, subkutan, keine erste i. v. Dosierung); nach Entlassung erfolgte eine ambulante Gabe von Caplacizumab für insgesamt 30 Tage (10 mg / Tag subkutan)</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Episode 1: 144 Tage (Tag 6 bis Tag 150)</p> <p>Episode 2: 69 Tage</p> <p>Anmerkung: es gibt keine Information zur Behandlungsdauer außer die Abbildung B in der öffentlich zugänglichen Publikation. Exakte Zahlenangaben sind im Fließtext nicht vorhanden, ein klinischer Studienbericht liegt nicht vor.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Studienziel</u></p> <p>Bericht über zwei Episoden von rezidivierender aTTP bei einer heranwachsenden Frau: ohne und mit Gabe von Caplacizumab zur möglichen Reduktion der mikroangiopathischen hämolytischen Anämien und thrombotischen mikroangiopathischen Angiopathien bis eine immunsuppressive Therapie die Antikörperproduktion unterdrückt.</p> <p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p>n. a.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Zusätzliche Studienziele</u></p> <p>n. a.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
6	<p>Zielkriterien</p> <p>Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie (Thrombozytenzahl)</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>n. a.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u> Nebenwirkungen</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	n. a.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Es wurde keine Randomisierung durchgeführt.</p> <p>In dieser einarmigen, nicht-kontrollierten, nicht-randomisierten klinischen Fallstudie (Einzelfallbericht) wurde der Therapieverlauf einer Patientin dokumentiert.</p>
9	Verblindung	Es lag keine Verblindung vor, da nur eine Patientin an der klinischen (Fall-)Studie teilnahm.
10	<p>Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Patientendaten über die Zeit werden in Fließtext dargestellt. Der Verlauf der Thrombozytenzahl während der ersten Episode der aTTP und der zweiten Episode der aTTP werden in zwei Abbildungen dargestellt.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Analyse der Population</u></p> <p>n. a.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>n. a.</p> <p><u>Anbieter</u></p> <p>n. a.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Der (einzige) Patient erhielt Caplacizumab in Episode 2.</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Episode 1: kein Caplacizumab • Episode 2: Caplacizumab ab Tag 3 (10 mg / Tag über 30 Tage, subkutan, keine erste i. v. Dosierung); nach Entlassung erfolgte eine ambulante Gabe von Caplacizumab für insgesamt 30 Tage (10 mg / Tag subkutan)
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>2 Episoden über einen Zeitraum von annäherungsweise 3 Jahren und 69 Tagen (dies entspricht 1.164 Tage)</p> <p>Anmerkung: es gibt keine Information zur Studiendauer außer der Fließtext und die beiden Abbildungen A und B in der öffentlich zugänglichen Publikation. Exakte Zahlenangaben sind im Fließtext nicht vorhanden, ein klinischer Studienbericht liegt nicht vor.</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Eine jugendliche, weibliche Person</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 10 Jahre (vor Episode 1); 13 Jahre (vor Episode 2)
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	n. a.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	1
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.</p> <p>Caplacizumab ist bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit aTTP und auch bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender aTTP wirksam. Die Dauer des PA in Episode 2 (zweite Behandlung des Patienten in Zeitperiode 2, Gabe von Caplacizumab) war im Vergleich zur ersten Episode (erste Behandlung des Patienten in Zeitperiode 1, keine Gabe von Caplacizumab) verkürzt. Die Thrombozytenzahl war innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Anwendung wiederhergestellt. Eine Behandlung auf der Intensivstation war nicht erforderlich, und der Patient konnte frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden, um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Caplacizumab ambulant zu erhalten. Eine katheterbedingte Septikämie, wie sie in der ersten Episode registriert wurde, trat zudem nicht auf, wahrscheinlich auch aufgrund der kürzeren Zeit, in der der PA (und damit der Katheter selbst) benötigt wurde.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p>n. a.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Darstellung in Kapitel 4.3.2.3.3</p> <p>Da zu dieser Fallstudie allerdings lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vorliegt und nicht der klinische Studienbericht, können die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen nicht angegeben und bewertet werden.</p>
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND dar.

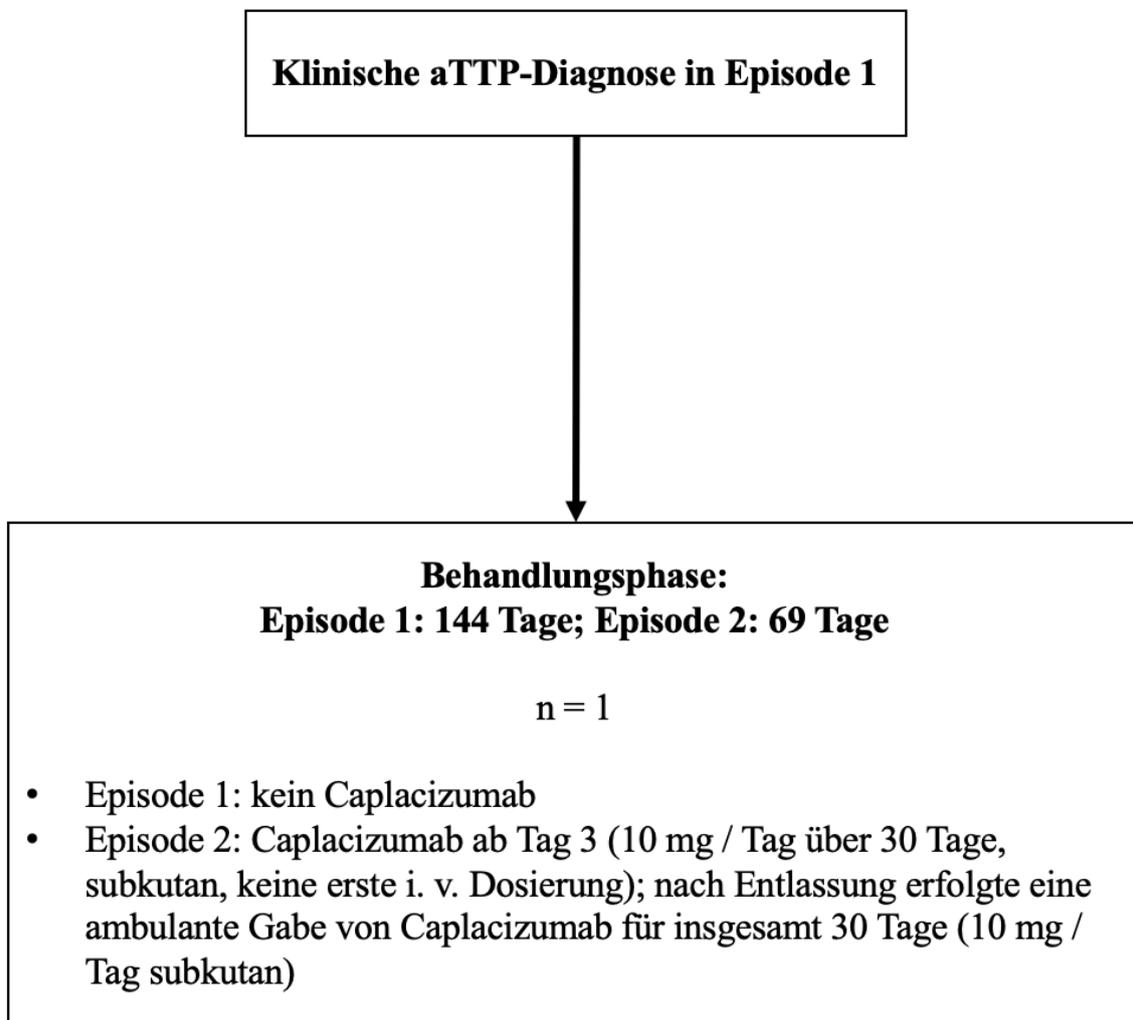


Abbildung 4-16: Patientenfluss in Kaczmarek et al (2019) gemäß TREND

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Bhoopalan et al. (2019) nach Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs (TREND)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Anwendung von Caplacizumab bei einem Kind mit refraktärer thrombotischer thrombozytopenischer Purpura</p> <p>Es handelt sich um einen Einzelfallbericht einer Patientin, die in den USA behandelt wurde.</p> <p>Es gibt keinen Studiensponsor.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Hintergrund</p> <p>Das primäre Ziel des Einzelfallberichts ist die Dokumentation des Therapieverlaufs eines Patienten.</p> <p>Studie</p> <p>Es handelt sich um eine einarmige, nicht-kontrollierte, nicht-randomisierte, klinische Fallstudie (Einzelfallbericht).</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
Methoden		
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden Studiendauer Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>Studienort</p> <p>Die einarmige Studie wurde in einem Krankenhaus in den USA durchgeführt. Die Affiliation der Autoren bezieht sich auf zwei Krankenhäuser (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee und Le Bonheur Children's Hospital, Memphis, Tennessee), weshalb der Behandlungsort nicht eindeutig zuordenbar ist.</p> <p>Studiendauer</p> <p>36 Tage</p> <p>Rekrutierung</p> <p>n. a.</p> <p>Einschlusskriterien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		n. a. <u>Ausschlusskriterien</u> n. a.
4	Intervention	<p>Caplacizumab ist ein humanisierter Nanobody mit einem neuartigen Wirkmechanismus in der Behandlung der aTTP, welcher spezifisch und schnell auf die Thrombozytenadhäsion durch Bindung an den von Willebrand Faktor (vWF) abzielt. Caplacizumab blockiert die Interaktion von ULvWF mit Thrombozyten und wirkt daher unmittelbar auf die Thrombozytenadhäsion und die sich daraus ergebende Bildung und Akkumulation der Mikrothromben, die bei der aTTP die schwere Thrombozytopenie verursachen. Die Bildung der mikrovaskulären Thromben ist das Schlüsselement der aTTP und die zentrale Ursache der meisten assoziierten akuten Komplikationen von aTTP (einschließlich akuter Mortalität) sowie mittel- und langfristiger Morbidität. Der unmittelbare Wirkungseintritt von Caplacizumab kann die Patienten vor weiteren Manifestationen der Erkrankung schützen, während sich der zugrundeliegende Erkrankungsprozess auflösen kann. Im Gegensatz dazu zeigen Plasmaaustausch und Immunsuppression einen verzögerten Wirkungseintritt, der dazu führt, dass Patienten während der akuten Phase einer aTTP-Episode den Risiken der Bildung mikrovaskulärer Thromben ausgesetzt werden.</p> <p><u>Interventionen:</u> Plasmaaustausch (Tag 1 bis Tag 16), Prednison 1 mg/kg/Tag, Methylprednisolon (1000 mg täglich, Tag 5 bis Tag 7), Rituximab (375 mg/m², Tag 9, wöchentlich, insgesamt 4 Dosen), und Methylprednisolon (1000 mg täglich, Tag 11 bis Tag 13), gefolgt von täglichem Prednison (1 mg/kg/Tag), Caplacizumab (10 mg/Tag, Tag 13 bis Tag 46). Es ist unklar, über wieviele Tage sich die ambulante Gabe von Caplacizumab erstreckt.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u> 36 Tage</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Studienziel</u></p> <p>Bericht über die Anwendung von Caplacizumab bei einem pädiatrischen Patienten mit aTTP.</p> <p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p>n. a.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Zusätzliche Studienziele</u></p> <p>n. a.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie (Thrombozytenzahl)</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>n. a.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <p>Nebenwirkungen</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	n. a.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt. In dieser einarmigen, nicht-kontrollierten, nicht-randomisierten klinische Fallstudie (Einzelfallbericht) wurde der Therapieverlauf eines Patienten dokumentiert.
9	Verblindung	Es lag keine Verblindung vor, da nur ein Patient an der klinischen (Fall-)Studie teilnahm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Patientendaten über die Zeit werden in Fließtext dargestellt. Der Verlauf der Thrombozytenzahl von der Aufnahme bis zur Entlassung des Patienten wird in einer Abbildung dargestellt.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p> <p><u>Analyse der Population</u></p> <p>n. a.</p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>n. a.</p> <p><u>Anbieter</u></p> <p>n. a.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der (einzige) Patient erhielt Caplacizumab. <p><u>Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Caplacizumab (10 mg / Tag, Tag 13 bis Tag 46)
13	Aufnahme / Rekrutierung	<u>Studiendauer</u> 36 Tage
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Eine jugendliche, weibliche Person <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 15 Jahre
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	n. a.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	1
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3. <p>Das Thrombozytenansprechen war trotz der Behandlung mit PA und der Intensivierung der immunsuppressiven Therapie über die ersten 12 Tage suboptimal. Die Thrombozytenzahlen haben sich innerhalb</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 3 Tagen nach Beginn der Gabe von Caplacizumab (Tag 13) normalisiert. In Folge konnte der PA an Tag 16 eingestellt werden. Caplacizumab erhöhte die Thrombozytenzahl rasch und spielte eine wichtige Rolle bei der Genesung des Patienten. Der Patient wies sechs Monate nach der Hospitalisierung immer noch normale Thrombozytenzahlen auf.</p> <p>Zu dieser Fallstudie liegt lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vor und nicht der klinische Studienbericht.</p>
18	Zusätzliche Analysen	n. a.
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Darstellung in Kapitel 4.3.2.3.3.</p> <p>Im Artikel von Boopalan, Hankins (2019) wird erwähnt, dass keine signifikanten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Caplacizumab beobachtet wurden. Da zu dieser Fallstudie allerdings lediglich die öffentlich zugängliche Publikation vorliegt und nicht der klinische Studienbericht, können die tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen nicht angegeben und bewertet werden.</p>
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND dar.

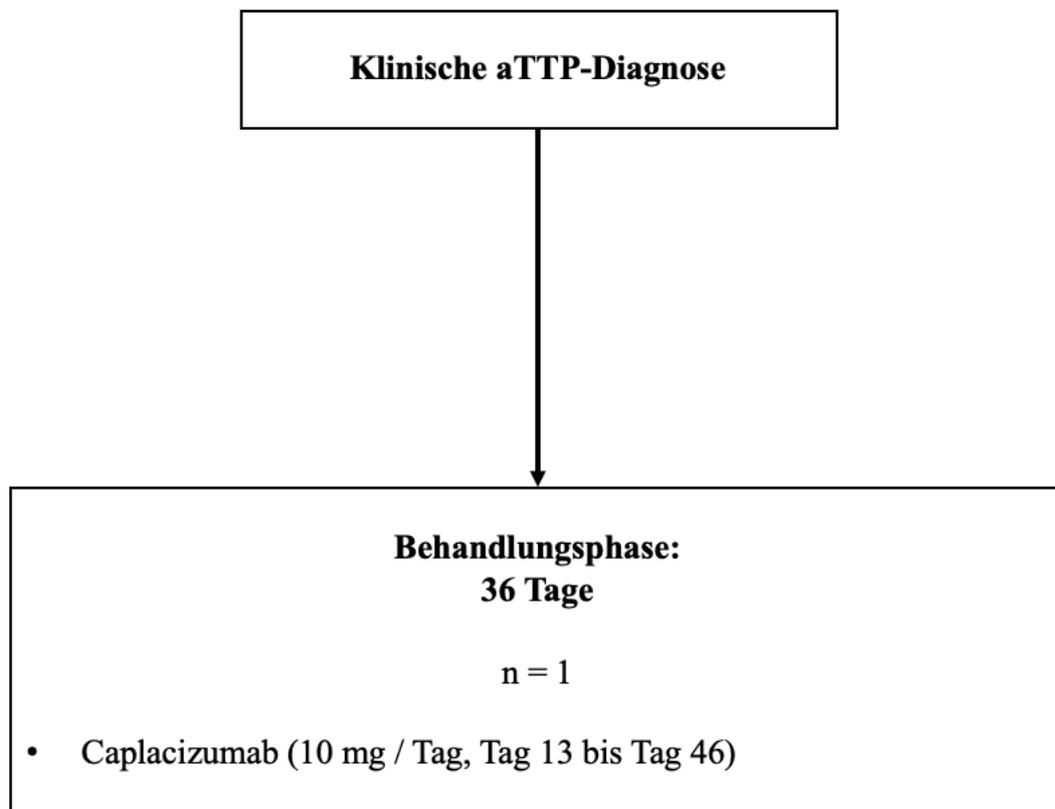


Abbildung 4-17: Patientenfluss in Bhoopalan et al. (2019) gemäß TREND

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

STUDIE HERCULES:

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HERCULES

Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (CSR) ALX0681-C301	HERCULES
Clinical-trials.gov NCT02553317	NCT02553317

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** aTTP-bezogene Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Therapierefraktarität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Exazerbation ist definiert als Rezidiv der aTTP innerhalb von 30 Tagen nach dem Ende des täglichen Plasmaaustauschs, das eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert (HERCULES). Da eine Exazerbation immer mit der Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs und mit einer Hospitalisierung verbunden ist wird dieser Endpunkt als patientenrelevant erachtet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HERCULES: Rückfall ist definiert als rezidivierende Thrombozytopenie nach anfänglicher Wiederherstellung der Thrombozytenzahl, die nach der 30-tägigen täglichen post-PA-Periode auftritt und eine Wiederaufnahme des täglichen Plasmaaustauschs erfordert.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Thromboembolischen Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Tage auf der Intensivstation (ITS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Unerwünschte Ereignisse / Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die HERCULES Studie war eine doppelblinde RCT**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gab keine erwähnenswerten Verzerrungsaspekte dieser doppelblinden RCT.

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Kaczmarek et al. (2019)

Studie: Kaczmarek et al. (2019)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
KACZMAREK, V., HOLLE, J., ASTUDILLO, R., KEMPF, C., BUFLER, P. & MULLER, D. 2019. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Pediatric Nephrology</i> , 34, 1625-1628.	Kaczmarek et al. (2019)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Endpunkt: Thrombozytopenisches Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Endpunkt: Tage auf der Intensivstation (ITS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Schwere unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Bhoopalan et al. (2019)

Studie: Bhoopalan et al. (2019)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
BHOOPALAN, S. V., HANKINS, J., GEORGE, J., RYDER, A., ONDER, A. M. & PURI, L. 2019. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> , 66.	Bhoopalan et al. (2019)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtmortalität**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Endpunkt: Thrombozytopenisches Ansprechen

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Endpunkt: Tage auf der Intensivstation (ITS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Schwere unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Einzelfallbericht.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
