

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: rADAMTS13

Dossierbewertung vom 2. Dezember 2024

Datum des Amendments: 30. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---------------------------------------|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Hintergrund | 5 |
| 2 Fragestellung | 6 |
| 3 Liste der verwendeten Quellen | 6 |
| 4 Ergebnisse..... | 7 |
| 4.1 Morbidität..... | 7 |
| 4.2 Sicherheit | 8 |
| 5 Verzerrungspotential..... | 12 |
| 6 Zusammenfassung..... | 13 |
| Referenzen | 15 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023) | 7 |
| Tabelle 2: Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1+2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023) | 8 |
| Tabelle 3: Neurologische Symptome; Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023) | 8 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023) | 9 |
| Tabelle 5: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ (bzw. mind. 10 Personen) unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023) | 9 |
| Tabelle 6: Schwere UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023)..... | 11 |
| Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 281102 | 12 |
| Tabelle 8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 281102..... | 14 |

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

rADAMTS13 (Adzynma®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 29.08.2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie 281102 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene zweiphasige Crossover-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 als prophylaktische und bedarfsorientierte (On-Demand) Behandlung im Vergleich zu SoC (plasmabasierte Therapie) bei Patientinnen und Patienten mit schwerer cTTP.

Die Nutzenbewertung wurde am 02. Dezember 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 06. Januar 2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In dem zur Nutzenbewertung von rADAMTS13 eingereichten Dossier wurden für alle Endpunkte vom pU lediglich Odds Ratios mit 95%-KI (Cornfield mid-p) berechnet. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt [3]. Der Chi-Quadrat-Test ist jedoch kein statistischer Test für verbundene Stichproben und liefert somit keine adäquaten p-Werte für diese Nutzenbewertung. Daher wurden die Effektschätzer und p-Werte für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeit der Daten als nicht adäquat eingeschätzt und nicht herangezogen [1].

Die Auswertung einer Cross-over-Studie erfordert die Berücksichtigung des Studiendesigns in der Auswertung der Daten. Für die Auswertung von binären Daten in einer Cross-over Studie werden beispielsweise in der Literatur der McNemar Test, Prescott's Test und der Mainland Gart Test genannt [2]. Mit der Stellungnahme nach der mündlichen Anhörung legt der pU p-Werte für alle Endpunkte unter Verwendung des McNemar Test vor [5]. Zudem wurden Relative Risiken mit verbundenen und unverbundenen 95%-Konfidenzintervall (KI) nachgeliefert [5]. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Darstellung und Bewertung der im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten für alle in der Nutzenbewertung bewerteten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die im Nachgang der mündlichen Anhörung eingereichten Analysen bewertet und dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für rADAMTS13 wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 19. Dezember 2024 [4] und vom 09. Januar 2025 [5]
- Herstellerdossier vom 29. August 2024 [3]
- Nutzenbewertung zu rADAMTS13 [1]
- Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. 2014 [2]

4 Ergebnisse

Mit der Stellungnahme nach der mündlichen Anhörung legt der pU p-Werte für alle Endpunkte unter Verwendung des McNemar Test vor. Dieser Test wird aufgrund der Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten als geeignet für die Auswertung der dichotomen Endpunkte in der Studie 281102 angesehen und die p-Werte werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten aufgrund der fehlenden Angaben zur konkreten Spezifizierung des Tests (z.B.: exakt, asymptotisch (mit und ohne Kontinuitätskorrektur)). Für die nachgereichten RR mit 95%-KI liegen keine Informationen vor mit welcher Methodik sie berechnet wurden. Für das 95%-KI liegt lediglich die Information „verbunden“ und „unverbunden“ vor. Die RR werden als geeignet angesehen. Bei der Berechnung der 95%-KI werden die verbundenen KI als geeigneter angesehen und im Amendment dargestellt. Jedoch bestehen auch hier die Unsicherheiten aufgrund der fehlenden Angaben zur Berechnung der 95%-KI.

4.1 Morbidität

Die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte beziehen sich auf die Periode 1 und 2 für alle randomisierten Personen (entsprechend ihrer Behandlungszuweisung) in der Prophylaxe-Kohorte (N = 45).

Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt „akute cTTP-Ereignisse“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC vor.

Tabelle 1: Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)

| Studie 281102 Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt) | rADAMTS13 N = 45 ¹⁾ n (%) | SoC N = 45 ¹⁾ n (%) | RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾ |
|---|--|--------------------------------------|---|
| Anzahl Personen mit Ereignis | 1 (2) ²⁾ | 1 (2) | 1,00 [0,25; 4,00] 1,0 |

¹⁾ Anzahl randomisierter Personen in der Prophylaxe-Kohorte bezieht sich auf den Studienzeitraum Periode 1 + 2.

²⁾ Die eine Person mit einem akuten Ereignis wies keine cTTP, sondern eine iTTP auf und ist damit nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst.

³⁾ Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.

⁴⁾ Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.

Abkürzungen: cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; iTTP: immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.

Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC vor (RR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,67], p=0,006).

Tabelle 2: Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1+2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)

| Studie 281102 Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt) | rADAMTS13 N = 45¹⁾ n (%) | SoC N = 45¹⁾ n (%) | RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾ |
|---|--|--|---|
| Anzahl Personen mit Ereignis | 1 (2) | 6 (13) | 0,17 [0,04; 0,67] 0,006 |

¹⁾ Anzahl randomisierter Personen in der Prophylaxe-Kohorte bezieht sich auf den Studienzeitraum Periode 1 + 2.

²⁾ Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.

³⁾ Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests

Abkürzungen: cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.

Neurologische Symptome

Für den Endpunkt „Neurologische Symptome“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC vor.

Tabelle 3: Neurologische Symptome; Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)

| Studie 281102 Neurologische Symptome | rADAMTS13 N = 45¹⁾ n (%) | SoC N = 45¹⁾ n (%) | RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾ |
|---|--|--|---|
| Anzahl Personen mit Ereignis | 4 (9) | 7 (15) | 0,86 [0,49; 1,51] 0,76 |

¹⁾ Anzahl randomisierter Personen in der Prophylaxe-Kohorte bezieht sich auf den Studienzeitraum Periode 1 + 2.

²⁾ Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.

³⁾ Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.

4.2 Sicherheit

In der Studie 281102 wurden alle UE, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende/Studienabbruch auftraten, berücksichtigt. In die Sicherheitsanalyse wurden daher auch die Daten der PK-I, die Daten der Personen, die nach Abschluss der On-Demand-Phase in die Prophylaxe-Kohorte übergegangen sind, sowie die zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase einbezogen (n = 4), sodass die Sicherheitspopulation 49 Personen umfasst [1].

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden wie z. B. Thrombozytopenie, Abdominalschmerz, Fatigue und Kopfschmerzen, da die TTP-Manifestationen protokollgemäß als UE erfasst wurden [1].

Für den Endpunkt „schwere Unerwünschte Ereignisse“ sowie „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ liegt in der Sicherheitspopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC vor. Für SUE liegt in der Sicherheitspopulation ein

statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC vor (RR [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,50], p = 0,0005) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023)

| Studie 281102 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ... | rADAMTS13 N = 49¹⁾ | SoC N = 49¹⁾ | RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾ |
|---|--|------------------------------------|---|
| UE (ergänzend dargestellt) | 42 (86) | 44 (90) | - |
| schweren UE | 4 (8) | 8 (16) | 0,50 [0,25; 1,00] 0,08 |
| SUE | 1 (2) | 8 (16) | 0,13 [0,03; 0,50] 0,0005 |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 0 (0) | 1 (2) | n.a. [n.a.; n.a.] 0,50 |

¹⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten bezieht sich auf den Studienzeitraum PK-I + Periode 1 + 2. Die Anzahl entspricht der Anzahl an Personen aus der Prophylaxe-Kohorte, Personen, die aus der On-Demand-Kohorte in die Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind sowie zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase.

²⁾ Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.

³⁾ Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PK: Pharmakokinetik; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Bei den UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ zeigten sich im SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ (RR [95%-KI]: 0,20 [0,05; 0,80]; p = 0,02), im SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (RR [95%-KI]: 0,58 [0,35; 0,98]; p = 0,04) und dem dazugehörigen PT „Urtikaria“ (RR [95%-KI]: n.a. [n.a.,n.a.]; p = 0,0002), im PT „Fatigue“ (RR [95%-KI]: 0,29 [0,11; 0,76]; p = 0,01) sowie im SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (RR [95%-KI]: 0,55 [0,31; 0,96]; p = 0,03) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC. Des Weiteren zeigten sich im SOC „Gefäßerkrankungen“ (RR [95%-KI]: 1,75 [1,04; 2,95]; p = 0,03) und den PTs „Infektionen der oberen Atemwege“ (RR [95%-KI]: 2,00 [1,14; 3,52]; p = 0,03), „Migräne“ (RR [95%-KI]: 3,00 [1,35; 6,68]; p = 0,008) und „Diarrhö“ (RR [95%-KI]: 3,50 [1,53; 8,01]; p = 0,002) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC.

Tabelle 5: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ (bzw. mind. 10 Personen) unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023)

| Studie 281102 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | rADAMTS13 N = 49¹⁾ n (%) | SoC N = 49¹⁾ n (%) | RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾ |
|--|--|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 25 (51) | 22 (45) | 1,14 [0,86; 1,50] 0,45 |
| COVID-19 | 5 (10) | 3 (6) | 1,67 [0,90; 3,10] 0,22 |

| Studie 281102 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i> | rADAMTS13 N = 49¹⁾ <i>n (%)</i> | SoC N = 49¹⁾ <i>n (%)</i> | RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾ |
|--|--|--|---|
| Nasopharyngitis | 7 (14) | 6 (12) | 1,17 [0,69; 1,97] 0,77 |
| Infektion der oberen Atemwege | 6 (12) | 3 (6) | 2,00 [1,14; 3,52] 0,03 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 9 (18) | 12 (24) | 0,75 [0,47; 1,19] 0,31 |
| Thrombozytopenie | 5 (10) | 9 (18) | 0,56 [0,30; 1,03] 0,10 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (2) | 5 (10) | 0,20 [0,05; 0,80] 0,02 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 6 (12) | 4 (8) | 1,50 [0,85; 2,64] 0,29 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 18 (37) | 14 (29) | 1,29 [0,93; 1,78] 0,18 |
| Kopfschmerzen | 13 (27) | 11 (22) | 1,18 [0,80; 1,74] 0,52 |
| Migräne | 6 (12) | 2 (4) | 3,00 [1,35; 6,68] 0,008 |
| Gefäßerkrankungen | 7 (14) | 4 (8) | 1,75 [1,04; 2,95] 0,03 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 12 (24) | 9 (18) | 1,33 [0,89; 1,99] 0,24 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 18 (37) | 16 (33) | 1,13 [0,81; 1,56] 0,60 |
| Abdominalschmerz | 4 (8) | 6 (12) | 0,67 [0,33; 1,33] 0,39 |
| Diarrhö | 7 (14) | 2 (4) | 3,50 [1,53; 8,01] 0,002 |
| Übelkeit | 5 (10) | 3 (6) | 1,67 [0,90; 3,10] 0,22 |
| Erbrechen | 5 (10) | 6 (12) | 0,83 [0,45; 1,55] 0,56 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 7 (14) | 12 (24) | 0,58 [0,35; 0,98] 0,04 |
| Pruritus | 2 (4) | 5 (10) | 0,40 [0,15; 1,07] 0,11 |
| Urtikaria | 0 (0) | 7 (14) | n.a. [n.a.; n.a.] 0,0002 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 7 (14) | 10 (20) | 0,70 [0,41; 1,18] 0,26 |

| Studie 281102 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i> | rADAMTS13 N = 49¹⁾ <i>n (%)</i> | SoC N = 49¹⁾ <i>n (%)</i> | RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾ |
|--|--|--|---|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 11 (22) | 14 (29) | 0,79 [0,52; 1,19] 0,34 |
| Fatigue | 2 (4) | 7 (14) | 0,29 [0,11; 0,76] 0,01 |
| Untersuchungen | 5 (10) | 6 (12) | 0,83 [0,45; 1,55] 0,56 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 6 (12) | 11 (22) | 0,55 [0,31; 0,96] 0,03 |

¹⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten bezieht sich auf den Studienzeitraum PK-I + Periode 1 + 2. Die Anzahl entspricht der Anzahl an Personen aus der Prophylaxe-Kohorte, Personen, die aus der On-Demand-Kohorte in die Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind sowie zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase.

²⁾ Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.

³⁾ Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PK: Pharmakokinetik; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE traten in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und dem dazugehörigen PT „Kopfschmerzen“ bei ≥ 5 % der Personen auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC.

Tabelle 6: Schwere UE mit Inzidenz ≥ 5 % unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023)

| Studie 281102 Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i> | rADAMTS13 N = 49¹⁾ <i>n (%)</i> | SoC N = 49¹⁾ <i>n (%)</i> | RR [95%-KI]²⁾ p-Wert³⁾ |
|---|--|--|---|
| Erkrankungen des Nervensystems | 4 (8) | 5 (10) | 0,80 [0,40; 1,60] 0,53 |
| Kopfschmerzen | 3 (6) | 4 (8) | 0,75 [0,34; 1,67] 0,48 |

¹⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten bezieht sich auf den Studienzeitraum PK-I + Periode 1 + 2. Die Anzahl entspricht der Anzahl an Personen aus der Prophylaxe-Kohorte, Personen, die aus der On-Demand-Kohorte in die Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind sowie zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase.

²⁾ Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.

³⁾ Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; PK: Pharmakokinetik; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.

5 Verzerrungspotential

Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 281102

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|--------------------------|----------------------|------------------|---|--|----------------------|
| Akute cTTP-Ereignisse | Nein ¹⁾²⁾ | Ja ³⁾ | Unklar ⁵⁾ | Ja ⁶⁾ | Hoch |
| Subakute cTTP-Ereignisse | Nein ¹⁾ | Ja ³⁾ | Unklar ⁵⁾ | Ja ⁶⁾ | Hoch |
| Neurologische Symptome | Nein ¹⁾ | Ja ³⁾ | Unklar ⁵⁾ | Ja ⁶⁾ | Hoch |
| Unerwünschte Ereignisse | Nein ¹⁾⁷⁾ | Ja ⁴⁾ | Unklar ⁵⁾ | Ja ⁶⁾ | Hoch |

¹⁾ Offenes Studiendesign.

²⁾ Da es sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt mittels Laborparametern handelt, geht die fehlende Verblindung nicht mit einem erhöhten Verzerrungspotential einher.

³⁾ Auswertung in Prophylaxe-Kohorte (N=45).

⁴⁾ Auswertung in Sicherheitspopulation (N=49).

⁵⁾ RR [95%-KI] sowie p-Wert post hoc berechnet. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde beim 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt sowie der p-Wert mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es liegen jedoch keine Angaben zur statistischen Auswertmethodik für die RR [95%-KI] vor. Die Angaben zur Berechnung des McNemar Test sind unvollständig.

⁶⁾ Es gibt in der Studie 281102 keine washout-Phase zwischen Periode 1 und 2, so dass ein Carry-over-Effekt nicht ausgeschlossen werden kann.

⁷⁾ Das Verzerrungspotential kann sich aufgrund unterschiedlicher Erhebungsstrategien für einzelne Auswertungen bezüglich der UE unterscheiden.

6 Zusammenfassung

In dem zur Nutzenbewertung von rADAMTS13 eingereichten Dossier wurden für alle Endpunkte vom pU lediglich Odds Ratios mit 95%-KI (Cornfield mid-p) berechnet. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt [3]. Der Chi-Quadrat-Test ist jedoch kein statistischer Test für verbundene Stichproben und liefert somit keine adäquaten p-Werte für diese Nutzenbewertung. Daher wurden die Effektschätzer und p-Werte für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeit der Daten als nicht adäquat eingeschätzt und nicht herangezogen [1]. Die Auswertung einer Cross-over-Studie erfordert die Berücksichtigung des Studiendesigns in der Auswertung der Daten. Für die Auswertung von binären Daten in einer Cross-over Studie werden beispielsweise in der Literatur der McNemar Test, Prescott's Test und der Mainland Gart Test genannt [2]. Mit der Stellungnahme nach der mündlichen Anhörung legt der pU p-Werte für alle Endpunkte unter Verwendung des McNemar Test vor [5]. Der McNemar Test wird aufgrund der Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten als geeignet für die Auswertung der dichotomen Endpunkte in der Studie 281102 angesehen und die p-Werte werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten aufgrund der fehlenden Angaben zur konkreten Spezifizierung des Tests (z.B.: exakt, asymptotisch (mit und ohne Kontinuitätskorrektur)). Zudem wurden Relative Risiken (RR) mit verbundenen und unverbundenen 95%-Konfidenzintervall (KI) vom pU nachgereicht. Für diese RR mit 95%-KI liegen keine Informationen vor mit welcher Methodik sie berechnet wurden. Für das 95%-KI liegt lediglich die Information „verbunden“ und „unverbunden“ vor. Die RR werden als geeignet angesehen. Bei der Berechnung der 95%-KI werden die verbundenen KI als geeigneter angesehen als die unverbundenen KI, jedoch bestehen auch hier die Unsicherheiten bezüglich der fehlenden Angaben zur Berechnung.

Die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte beziehen sich auf die Periode 1 und 2 für alle randomisierten Personen (entsprechend ihrer Behandlungszuweisung) in der Prophylaxe-Kohorte (N = 45). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC im Endpunkt „Neurologische Symptome“. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

In die Sicherheitsanalyse wurden die Daten der PK-I, die Daten der Personen, die nach Abschluss der On-Demand-Phase in die Prophylaxe-Kohorte übergegangen sind, sowie die zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase einbezogen (n = 4), sodass die Sicherheitspopulation 49 Personen umfasst [1]. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden wie z. B. Thrombozytopenie, Abdominalschmerz, Fatigue und Kopfschmerzen, da die TTP-Manifestationen protokollgemäß als UE erfasst wurden [1].

Für den Endpunkt „schwere Unerwünschte Ereignisse“ sowie „UE , das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC. Für SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC (RR [95-KI]: 0,13 [0,03; 0,50], p = 0,0005). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als hoch eingestuft.

Tabelle 8: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 281102

| Studie 281102 Darstellung der Ergebnisse | rADAMTS13 N = 45 | | SoC N = 45 | | rADAMTS13 vs. SoC | Effekt |
|---|---------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|---|--------|
| Mortalität | | | | | | |
| | N ¹⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | N ¹⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | Effektschätzer | |
| Todesfälle ²⁾ | 49 | 0 (0) | 49 | 0 (0) | - | ↔ |
| Morbidität | | | | | | |
| | N ³⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | N ³⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁵⁾ | |
| Neurologische Symptome | 45 | 4 (9) | 45 | 7 (15) | 0,86 [0,49; 1,51]; 0,76 | ↔ |
| Sicherheit⁶⁾⁷⁾ | | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | N ¹⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | N ¹⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁵⁾ | |
| Schwere UE | 49 | 4 (8) | 49 | 8 (16) | 0,50 [0,25; 1,00]; 0,08 | ↔ |
| SUE | 49 | 1 (2) | 49 | 8 (16) | 0,13 [0,03; 0,50]; 0,0005 | ↑ |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 49 | 0 (0) | 49 | 1 (2) | n.a. [n.a; n.a] 0,50 | ↔ |

¹⁾ Sicherheitspopulation: Anzahl der Patientinnen und Patienten bezieht sich auf den Studienzeitraum PK-I + Periode 1 + 2. Die Anzahl entspricht der Anzahl an Personen aus der Prophylaxe-Kohorte, Personen, die aus der On-Demand-Kohorte in die Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind, sowie zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase.

²⁾ Das vorliegende Studiendesign der Crossover-Studie ist zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet.

³⁾ Anzahl randomisierter Personen in der Prophylaxe-Kohorte bezieht sich auf den Studienzeitraum Periode 1 + 2.

⁴⁾ Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95%-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.

⁵⁾ Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.

⁶⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 4.2 dargestellt.

⁷⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PK: Pharmakokinetik; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: rADAMTS13 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2024. [Zugriff: 27.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7948/2024-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_rADAMTS13_D-1109.pdf.
2. **Jones B, Kenward MG.** Design and Analysis of Cross-Over Trials, Third Edition. Boca Raton: CRC Press; 2014.
3. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: rADAMTS13 (ADZYNMA), Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13 Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 29.08.2024. [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1111/>.
4. **Takeda.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: rADAMTS13/ADZYNMA; [unveröffentlicht]. 19.12.2024.
5. **Takeda.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: rADAMTS13/ADZYNMA; Nachreichung [unveröffentlicht]. 09.01.2025.