

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

rADAMTS13 (ADZYNMA[®])

Takeda GmbH

Modul 4 A

Enzymersatztherapie (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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	66
4.3.1.3.1.1 Mortalität	70
4.3.1.3.1.2 Morbidität	71

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	90
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	95
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	106
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	108
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	108
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	108
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	108
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	109
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	109
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	109
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	112
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	112
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	112
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	113
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	113
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	114
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	115
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	115
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	115
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	115
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	116
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	117
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	118
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	118
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	119
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	129
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	129
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	129
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	129
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	129
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	130
4.6	Referenzliste.....	131
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		134
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		137

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	139
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	140
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	145
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	161

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	12
Tabelle 4-2 In der Studie 281102 erhobene patientenrelevante Endpunkte.....	16
Tabelle 4-3: Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie 281102 und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13	17
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	25
Tabelle 4-5 In der Studie 281102 erhobene patientenrelevante Endpunkte.....	36
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-15: Beobachtungsdauer in der Studie 281102	64
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	70
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-17: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-18: Operationalisierung akute cTTP-Ereignisse	71
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute cTTP-Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit akuten cTTP-Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung subakute cTTP-Ereignisse.....	74
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl subakuter cTTP-Ereignisse während prophylaktischer Behandlung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit subakuten cTTP-Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Thrombozytopenie.....	76
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Thrombozytopenie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts MAHA	78
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt MAHA in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit MAHA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Nierenfunktionsstörung	80
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Neurologische Symptome.....	82
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neurologische Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Neurologischen Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Abdominalschmerzen	84
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abdominalschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Abdominalschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS.....	86
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-44: Rücklaufraten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Glukokortikoidgabe	88

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Glukokortikoidgabe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Glukokortikoidgabe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts SF-36 v2	90
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-50: Rücklaufrate für den Endpunkt SF-36 v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL	93
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-53: Rücklaufrate für den Endpunkt PedsQL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-54: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	96
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten ($\geq 10\%$) mit UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit schweren UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	107
Tabelle 4-62: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	107
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	109
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	110
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	110
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	110
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	111

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	113
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	113
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	114
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	114
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	116
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-74: Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie 281102 und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13	120
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	129
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 281102	146
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 281102.....	162

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie 281102	15
Abbildung 4-2: Definition der Populationen zu ITT und Safety	15
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie 281102	60
Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie 281102	62
Abbildung 4-6: Definition der ITT- und Safety-Populationen.....	63
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie 281102.....	160

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µL	Mikroliter
ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains
AMNutzenv	Arzneimittelnutzenverordnung
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cTTP/hTTP	Kongenitale/Hereditäre thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
EET	Enzyersatztherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D VAS	EuroQol Group- 5 dimension visual analog scale
FDA	Food an Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
FVIII:vWF-Konzentrate	Faktor VIII:Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
I.E.	Internationale Einheit
ICH GCP	International Council for Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
iTTP	Immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KPS	Kanofsky-Performance-Score
LDH	Laktatdehydrogenase
MAHA	Mikroangiopathische Hämolytische Anämie
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum

MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds ratio
PBT	Plasmabasierte Therapie
PD	Pharmakodynamik
PedsQL	Pädiatrische Lebensqualität
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1W	wöchentlich
Q2W	alle 2 Wochen
rADAMTS13	rekombinantes ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
S/D-Plasma	Solvent/Detergent treated Plasma
SD	Standardabweichung
SF-36v2	Short Form-36 Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Standard of Care
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit Normal
VerfO	Verfahrensordnung
vWF	von Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization

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

Das vorliegende Dossier beschreibt das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von rADAMTS13 (ADZYNMA®), unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise, im zugelassenen Anwendungsgebiet: rADAMTS13 ist zugelassen als Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). rADAMTS13 ist für alle Altersgruppen geeignet (1).

rADAMTS13 wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert (4, 5).

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten kontrollierten Phase 3 Zulassungsstudie 281102 (6, 7). Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Diese wurde durch eine umfassende Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und -datenbanken (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.who.int/ictrp, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arsneimittel/arsneimittel-recherchieren/>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie auf der Website des G-BA ergänzt, um weitere Studien zu identifizieren. Dabei wurden keine weiteren relevanten RCTs gefunden. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitt 4.2.3 und 4.3.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit kongenitaler Thrombotisch Thrombozytopenischer Purpura (kongenitaler ADAMTS13 Defizienz).	Patientenpopulation abweichend.	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	rADAMTS13 nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von rADAMTS13 muss zulassungskonform erfolgen.

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
3	Vergleichs- therapie	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Identifikation jeglicher Evidenz im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenV (5) und IQWiG Methodenpapier (8)
5	Studien- design	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT -Bedingungen, Dosis-, -Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Metaanalysen-	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO (4)
6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen.
7	Publikations- typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements- genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz Abstract- oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA (4)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Nur Studien mit ausreichender Evidenz werden berücksichtigt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie 281102 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der Studie 281102 auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie 281102 erfolgte gemäß dem vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of reporting trials-(CONSORT)-Statement 2010 (siehe Anhang 4-E).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Studiendesign

Die Studie 281102 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische, zweiphasige Cross-over Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 in der Behandlung von kongenitaler thrombozytisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) untersuchte. Die Studie unterteilt sich in drei aufeinanderfolgende Perioden von jeweils sechs Monaten unterteilt. Neben der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit wurde zusätzlich zu drei Zeitpunkten die Pharmakokinetik von rADAMTS13 untersucht (PK-I, PK-II, PK-III). Insgesamt waren 34 Zentren in Nordamerika, Europa und Japan an der Studie beteiligt. In Europa waren 24 Studienzentren beteiligt, davon 2 Studienzentren in Deutschland mit 4 Patienten.

Die Prophylaxe-Kohorte wurde auf entweder rADAMTS13 oder Standard of Care (SoC) (Periode 1, 6 Monate) randomisiert. Zur Periode 2 (6 Monate) erfolgte ein Wechsel der Behandlung zwischen den Gruppen. Anschließend folgte eine einarmige Periode (Periode 3, 6 Monate), in der ausschließlich rADAMTS13 verabreicht wurde, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit zu überwachen und die Pharmakokinetik nach anhaltender Exposition zu untersuchen. Die On-Demand-Kohorte wurde ebenfalls randomisiert und akute Ereignisse

wurden mit rADAMTS13 oder SoC (PBT) behandelt. Nach Behandlung und Auflösung des akuten Ereignisses konnten geeignete Patienten aus der On-Demand-Kohorte in die Prophylaxe-Kohorte übergehen.

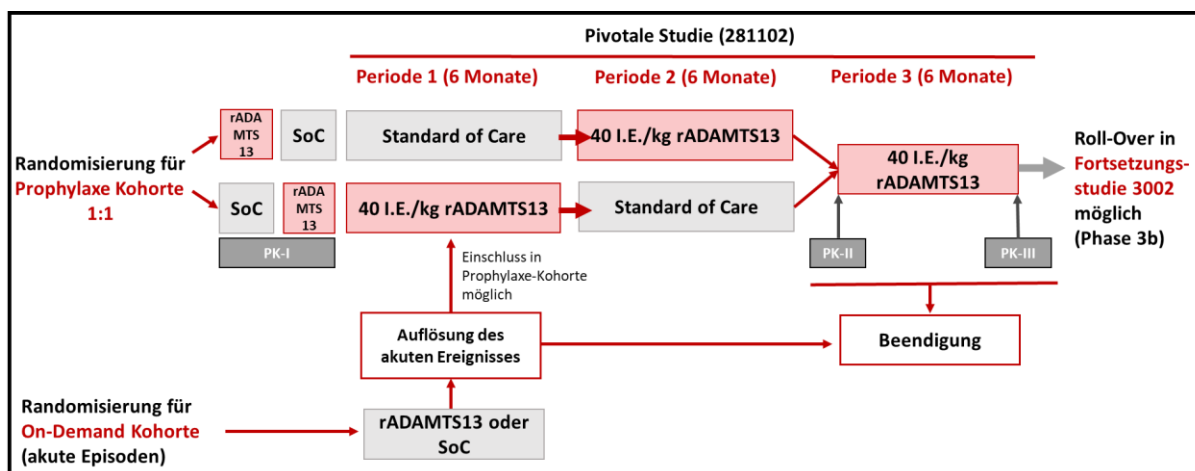


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie 281102

4 von 5 Patienten aus der On-Demand-Kohorte gingen nach Auflösung des Ereignisses in die Prophylaxe-Kohorte über und wurden analog zu dieser behandelt. Daher finden sich auch die Daten der OD-Patienten in der Gesamtauswertung wieder. Die Darstellung der Morbiditätsendpunkte basiert auf der ITT-Population mit 45 Patienten, die Daten aus den Perioden 1 und 2 der Studie 281102 enthält, während für die Sicherheitsendpunkte Ereignisse ab dem ersten Kontakt mit der Studienmedikation berücksichtigt werden, einschließlich der Daten aus PK-I (Abbildung 4-2).

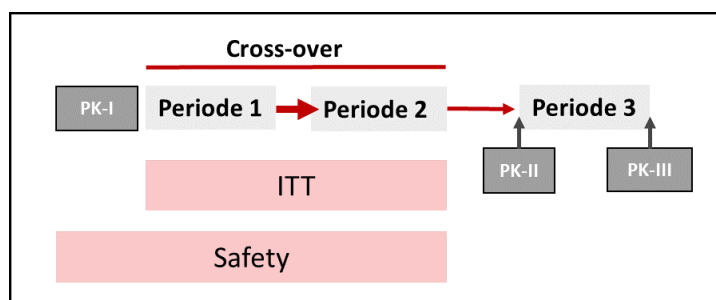


Abbildung 4-2: Definition der Populationen zu ITT und Safety

In Übereinstimmung mit der G-BA Beratung vom 12.07.2023 wurden allein die vergleichenden Phasen für die Nutzenbewertung herangezogen (9). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des von der EMA angeforderten, zweiten Datenschnitts vom 12.08.2023 dargestellt; für diese nicht prä-spezifizierte Interimsanalyse liegt kein CSR vor. Der vorherige, erste und prä-definierte Datenschnitt der ersten Interim-Analyse vom 12.08.2022 wird nicht separat dargestellt, da dieser im Vergleich den kürzeren Beobachtungszeitraum abbildet und somit keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bietet. Die Studie wurde zum 30.05.2024 abgeschlossen. Ein CSR lag für den finalen Datenschnitt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor.

Jedoch war die Beobachtung von Periode 1 +2 für alle in der Prophylaxe-Kohorte eingeschlossenen Patienten bereits zum Zeitpunkt der EMA-geforderten Interimsanalyse vom 12.08.2023 abgeschlossen, sodass der finale Datenschnitt vom 30.05.2024 keine zusätzlichen Erkenntnisse gegenüber den in diesem Dossier präsentierten Daten (EMA-geforderte 2. Interim-Analyse vom 12.08.2023) für den vergleichenden Beobachtungszeitraum generiert (3).

Endpunkte für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13

Die für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevanten Endpunkte der Studie 281102 aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2 In der Studie 281102 erhobene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben ^a
Morbidität	Akute cTTP-Ereignisse
	Subakute cTTP-Ereignisse
	Thrombozytopenie
	MAHA (Mikroangiopathische Hämolytische Anämie)
	Nierenfunktionsstörungen
	Neurologische Symptome
	Abdominalschmerzen
	EQ-5D VAS ^b
	Glukokortikoidgabe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SF-36v2 ^b
	PedsQL ^b
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE): <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit mindestens einem UE • Patienten mit mindestens einem SUE • Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE

	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit mindestens einem schweren UE
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
^a Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erfasst	
^b Diese Endpunkte werden aufgrund der geringen Rücklauftrate (< 70%) nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen	

Ergebnisse

Eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse der Studie 281102 findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie 281102 und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Mortalität		
Gesamtüberleben	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 0 (0%)	nicht berechenbar
Morbidität		
Akute cTTP-Ereignisse	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 1 (2%)	OR: 1 [0,025; 39,843] 1
Subakute cTTP-Ereignisse	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 6 (13%)	OR: 0,148 [0; 0,994] 0,0491
Thrombozytopenie	rADAMTS13: 13 (29%) SoC: 21 (47%)	OR: 0,464 [0,196; 1,1] 0,0820
MAHA	rADAMTS13: 8 (18%) SoC: 10 (22%)	OR: 0,757 [0,275; 2,088] 0,5982
Nierenfunktionsstörung	rADAMTS13: 5 (11%) SoC: 2 (4%)	OR: 2,688 [0,495; 20,754] 0,2377
Neurologische Symptome	rADAMTS13: 6 (13%) SoC: 7 (16%)	OR: 0,835 [0,268; 2,606] 0,7643

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

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Abdominalschmerzen	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 5 (11%)	OR: 0,372 [0; 1,779] 0,2377
Glukokortikoidgabe	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 9 (20%)	0 [0; 0,355] 0,0016
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a		
Sicherheit		
UE	rADAMTS13: 42 (86%) SoC: 44 (90%)	OR: 0,682 [0,211; 2,209] 0,5377
SUE	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 8 (9%)	OR: 0,104 [0; 0,696] 0,0143
UE, die zum Studienabbruch führen	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 1 (2%)	OR: 0 [0; 18,999] 0,3148
Schwere UE	rADAMTS13: 4 (8%) SoC: 8 (16%)	OR: 0,456 [0,135; 1,543] 0,2177
Spezifische UE nach SOC und PT (SOC/PT)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 25 (51%) SoC: 22 (45%)	OR: 1,278 [0,580; 2,813] 0,5441
COVID-19 (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 3 (6%)	OR: 1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Nasopharyngitis (PT)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 6 (12%)	OR: 1,194 [0,386; 3,688] 0,7659
Infektion der oberen Atemwege (PT)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 3 (6%)	OR: 2,139 [0,546; 8,295] 0,2940
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	rADAMTS13: 9 (18%) SoC: 12 (24%)	OR: 0,693 [0,267; 1,802] 0,4602
Thrombozytopenie (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 9 (18%)	OR: 0,505 [0,163; 1,570] 0,2482

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 5 (10%)	OR: 0,183 [0; 1,250] 0,0919
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 4 (8%)	OR: 1,569 [0,441; 5,550] 0,5045
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	rADAMTS13: 18 (37%) SoC: 14 (29%)	OR: 1,451 [0,626; 3,363] 0,3889
Kopfschmerzen (PT)	rADAMTS13: 13 (27%) SoC: 11 (22%)	OR: 1,247 [0,502; 3,093] 0,6385
Migräne (PT)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 2 (4%)	OR: 3,279 [0,648; 24,415] 0,1400
Gefäßerkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 4 (8%)	OR: 1,875 [0,541; 6,440] 0,3370
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	rADAMTS13: 12 (24%) SoC: 9 (18%)	OR: 1,441 [0,554; 3,737] 0,4602
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	rADAMTS13: 18 (37%) SoC: 16 (33%)	OR: 1,197 [0,524; 2,733] 0,6712
Abdominalschmerz (PT)	rADAMTS13: 4 (8%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,637 [0,180; 2,265] 0,5045
Diarrhö (PT)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 2 (4%)	OR: 3,916 [0,810; 28,457] 0,0803
Übelkeit (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 3 (6%)	OR: 1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Erbrechen (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 12 (24%)	OR: 0,513 [0,188; 1,408] 0,2014

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Pruritus (PT)	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 5 (10%)	OR: 0,374 [0; 1,780] 0,2393
Urtikaria (PT)	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 7 (14%)	OR: 0,000 [0; 0,488] 0,0060
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 10 (20%)	OR: 0,650 [0,232; 1,826] 0,4235
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	rADAMTS13: 11 (22%) SoC: 14 (29%)	OR: 0,723 [0,294; 1,780] 0,4869
Ermüdung (PT)	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 7 (14%)	OR: 0,255 [0; 1,156] 0,0803
Untersuchungen (SOC)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 11 (22%)	OR: 0,482 [0,168; 1,387] 0,1822
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a SF-36 v2, PedsQL und EQ-5D VAS wurden in der Studie 281102 erhoben. Diese Endpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70%) nicht für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen</p> <p>Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X²-Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.</p>		

Mortalität

Die **Gesamtmortalität** wurde im Rahmen der Studie 281102 innerhalb der Sicherheitsendpunkte erhoben. Es traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Das Ziel der Behandlung mit rADAMTS13 und SoC ist unter anderem, **subakute Ereignisse** zu vermeiden, die zu schwerwiegenden Folgen wie anhaltenden Organschäden führen können und dementsprechend die Lebensdauer deutlich reduzieren können (10, 11). In der Studie 281102 wurden subakute cTTP-Ereignisse als das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Ereignisse definiert: Thrombozytopenie, MAHA oder organspezifische Symptome, wobei

mindestens Thrombozytopenie oder MAHA vorliegen musste (7). In der Studie trat ein subakutes Ereignis unter rADAMTS13 bei einem Patienten auf, während unter SoC sechs Patienten betroffen waren. Somit bestand ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit rADAMTS13 (OR: 0,148, [0; 0,994], $p=0,0491$) (8). Alle erfassten subakuten Ereignisse waren von wahrnehmbaren Symptomen wie z.B. Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen und Fieber begleitet (7). Daraus ergibt sich ein patientenrelevanter **Zusatznutzen** im Hinblick auf den Endpunkt subakute Ereignisse, welcher vom Ausmaß **gering** ist.

Unter der Behandlung mit SoC erhielten 9 Patienten eine **Glukokortikoidgabe**, im Gegensatz zu keinem Patienten unter rADAMTS13. Dies zeigt einen signifikanten Vorteil für die rADAMTS13-Behandlung (OR: 0, [0; 0,355], $p=0,0016$), da die regelmäßige Gabe von Glukokortikoiden mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden ist (12). Die Vermeidung der Anwendung von Glukokortikoiden ist somit klinisch relevant. Somit ergibt sich ein patientenrelevanter **Zusatznutzen**, welcher vom Ausmaß **beträchtlich** ist hinsichtlich der Glukokortikoidgabe.

Akute cTTP-Ereignisse, als primärer Studienendpunkt, traten in der ITT-Population unter beiden Therapien auf. Unter rADAMTS13 trat ein akutes Ereignis bei einem Patienten auf. Dabei handelt es sich um einen Patienten, bei dem sich im Laufe der Studie herausstellte, dass er eine erworbene Form der TTP (iTTP) aufwies und somit nicht vom vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst war.

Die statistisch signifikanten Vorteile von rADAMTS13 bei subakuten cTTP-Ereignissen und Glukokortikoidgabe begründen einen vom Ausmaß **beträchtlichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität**.

In der Studie 281102 wurde die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und der Gesundheitszustand mittels **EQ-5D VAS**, **SF-36 v2**, sowie **PedsQL** erhoben. Aufgrund der geringen Rücklaufquote von unter 70% wurden die Ergebnisse jedoch nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzen herangezogen.

Sicherheit

Die Verringerung von Unerwünschten Ereignissen (UE) ist ein wichtiger Aspekt der therapiebedingten Morbidität und wird in der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (5, 6). In dem Sicherheitsendpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** ergibt sich eine signifikant geringere Rate unter rADAMTS13 im Vergleich zu SoC (rADAMTS13, $n=1$ vs. SoC, $n=8$, OR: 0,104; [0; 0,696], $p=0,0143$, Tabelle 4-56 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Der statistisch signifikante Vorteil von rADAMTS13 im Vergleich zu SoC für das Auftreten von SUE entspricht gemäß AMNutzenV einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und ist vom **Ausmaß** als **erheblich** einzustufen (5).

Bei Betrachtung der UE im Detail zeigte sich für das unerwünschte Ereignis **Urtikaria** (PT) ein signifikanter Vorteil für rADAMTS13 gegenüber SoC (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=7). Unter Patienten, die in der Studie mit SoC (PBT) behandelt wurden, traten bei acht Patienten (vs. 0 unter rADAMTS13) immunologische Reaktionen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die zu einer Unterbrechung der Therapie und einer Behandlung mit Antihistaminika und Glukokortikoiden führten. Da bei Vorliegen einer cTTP eine Therapie zwingend indiziert ist und ein Therapieabbruch mit einem hohen Risiko für lebensbedrohliche Folgeereignisse verbunden wäre, wurden diese Nebenwirkungen in der bisherigen klinischen Praxis in Kauf genommen, entsprechend therapiert und die Behandlung trotzdem weitergeführt (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=8). Daher ist es nachvollziehbar, dass nur ein Patient unter SoC die Therapie in der Studie 281102 gänzlich abgebrochen hat. Bei Betrachtung der **Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führen**, fällt auf, dass diese bei einem Patienten unter SoC auftraten im Vergleich zu keinem Patienten unter rADAMTS13. Der Abbruch wurde durch eine allergische Reaktion (PT: *Ausschlag*) verursacht, bei der sich der Ausschlag nach der FFP-Gabe wiederholt über den gesamten Körper des Patienten ausgebreitet hat.

Im Detail bestätigen die UE und Therapieunterbrechungen das erhöhte Risiko für immunologische Reaktionen nach SoC, die sich mit zahlreichen Angaben in der Literatur decken (22-25). Dies ist besonders für die langfristige Behandlung von cTTP-Patienten relevant, da eine kontinuierliche und verträgliche Therapie entscheidend für den Erfolg ist. Bemerkenswert ist im Rahmen der Studie 281102, dass trotz der geringen Patientenzahl und der Einbeziehung von Patienten, die schon zuvor mit SoC therapiert worden sind, allergische Reaktionen in relevanter Häufigkeit detektiert werden konnten. In Bezug auf die Sicherheit bietet die Therapie mit rADAMTS13 für die Patienten einen Zusatznutzen im Vergleich zur SoC, indem sie das Risiko für SUE und im Detail allergische Reaktionen im reduziert.

Insgesamt lässt sich für rADAMTS13 gemäß AMNutzenV eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen ableiten, was somit einen **erheblichen Zusatznutzen für die Kategorie Sicherheit** begründet (5).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die cTTP ist eine ultra-seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt zu schweren Schäden und zum Tod führen kann. Die bisherigen Therapieoptionen mit plasmabasierten Therapien (PBT, SoC) sind hinsichtlich der ADAMTS13 Konzentration nicht standardisiert und führen somit zu Unsicherheiten in der Dosierung, unzureichenden ADAMTS13 Plasmaspiegeln und in der Folge potenziell schwerwiegenden Folgen durch unzureichende Behandlung. Darüber hinaus belasten immunologische Reaktionen auf die PBT (SoC) die Patienten, die häufig durch die Anwendung von Glukokortikoiden und Antihistaminika unterdrückt werden müssen (13-15). Die Behandlung erfordert hohe

Plasmavolumina, belastet die Patienten körperlich und zeitlich. Zudem birgt sie ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen und ist abhängig von Plasmaspenden, die begrenzt verfügbar sind und eine Nichtverfügbarkeit die Kontinuität der Behandlung gefährden können (22, 23, 24, 30, 33).

Diesen therapeutischen Bedarf kann die Therapie mit rADAMTS13 decken. Sie ermöglicht eine standardisierte Erreichung des benötigten ADAMTS13 mit geringem Volumeneinsatz, kann vom Patienten zu Hause durchgeführt werden und minimiert das Risiko unerwünschter Ereignisse. rADAMTS13 ist unabhängig von Plasmaspenden, vermeidet das infektiöse Risiko durch PBT (SoC) und reduziert durch die schnelle Infusion kleiner Volumina die Therapielast.

Die Vorteile von rADAMTS13 zeigen sich in einer effizienteren, weniger belastenden Behandlung, sowie in einer nachhaltigen Verbesserung des therapeutischen Nutzens im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie. Darüber hinaus wird durch die kontinuierliche Verfügbarkeit von rADAMTS13 die Versorgungssicherheit gewährleistet. Die klinischen Ergebnisse der Studie 281102 belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 und die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen durch die EMA bestätigt den hohen medizinischen Bedarf in dem Anwendungsgebiet (3).

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des Therapieziels ergibt sich ein klinisch relevanter Mehrwert für die betroffenen Patienten durch die Behandlung mit rADAMTS13. Trotz der begrenzten Patientenzahl, welche durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt ist, gelang es in der Studie 281102, statistisch signifikante und klinische relevante Gruppenunterschiede zwischen rADAMTS13 und der Vergleichstherapie mit PBT (SoC) zu demonstrieren. Aufgrund der mit der geringen Patientenzahlen einhergehenden Limitationen und des Studiendesigns einer open-label Cross-over-Studie ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht abschließend quantifizierbar, wobei die trotz der Limitationen gezeigten klinischen Effekte deutlich den Zusatznutzen von rADAMTS13 belegen, der im Ausmaß **mindestens beträchtlich** ist.

Insgesamt ergibt sich für rADAMTS13 nach AMNutzenV ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der vor dem Hintergrund der Datenlage nicht abschließend quantifizierbar, jedoch mindestens beträchtlich, ist.**

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.

Das vorliegende Dossier beschreibt das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von rADAMTS13 (ADZYNMA®) im zugelassenen Anwendungsgebiet: rADAMTS13 ist zugelassen als Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Der Einsatz der EET ist für alle Altersgruppen geeignet und kann sowohl die Therapie akuter Ereignisse als auch die Prophylaxe eingesetzt werden (1).

rADAMTS13 wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie quantifiziert.

Die für die Beantwortung der Fragestellung betrachtete Intervention ist die Behandlung mit rADAMTS13 gemäß der Fachinformation (1).

Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der zulassungsbegründenden Studie 281102.

In der randomisierten, kontrolliert Studie 281102 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 mit einer plasma-basierten Therapie (PBT, SoC) verglichen und das Ausmaß des Zusatznutzens von rADAMTS13 wird gegenüber der PBT (SoC) in der Studie 281102 quantifiziert.

Für die Beantwortung der Fragestellung dienen patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, die im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studien erhoben wurden.

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.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von rADAMTS13 werden in Tabelle 4-4 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1 Patientenpopulation	Patienten mit kongenitaler Thrombotisch Thrombozytopenischer Purpura (kongenitaler ADAMTS13 Defizienz).	Patientenpopulation abweichend.	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
2	Intervention	rADAMTS13 nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von rADAMTS13 muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Identifikation jeglicher Evidenz im Anwendungsgebiet mit dem zu bewertenden Arzneimittel.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzV (5) und IQWiG Methodenpapier (8)
5	Studien-design	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT -Bedingungen, Dosis-, -Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Metaanalysen-	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO (4)
6	Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen.
7	Publikations-typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements- genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz Abstract- oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA(4)
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	Nur Studien mit ausreichender Evidenz werden berücksichtigt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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.

Am 15.07.2024 wurden die Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und die Cochrane Datenbank durchsucht. Die Suchen wurden mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie (siehe Anhang 4-A) durchgeführt. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde für die Suchstrategie auf eine Einschränkung der Indikation und des Studientyps verzichtet, die Suchstrategie basiert auf der Intervention inklusive Synonyme. Es wurden darüber hinaus keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Wurde innerhalb der bibliografischen Literaturrecherche ein Studienregistereintrag identifiziert, so wurde geprüft, ob dieser ebenfalls über die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurde. Wenn dies der Fall war, so wurde dieser Eintrag als ausgeschlossener Volltext ausgewiesen mit dem Verweis auf das Studienregister.

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/arszneimittel-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.

Am 15.07.2024 wurden die Studienregister/ Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP durchsucht. Die Suchen wurden mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie (siehe Anhang 4-B) durchgeführt. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde für die Suchstrategie auf eine Einschränkung der Indikation verzichtet, die Suchstrategie basiert auf der Intervention inklusive Synonyme. Es wurden darüber hinaus keine generellen Einschränkungen vorgenommen, sowie jeder Studienstatus (abgebrochen, laufend, abgeschlossen) berücksichtigt. Clinical Data und AMIce wurden nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, durchsucht. Die zugehörigen Suchstrategien wurden hierfür nicht 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.

Am 15.07.2024 wurde die Internetseite des G-BA nach RCT mit rADAMTS13 (sowie Synonyme) durchsucht; die zugehörige Suchstrategie wurde in diesem Fall nicht dokumentiert. Wie bei den Datenbanken Clinical-Data und AMIce wurden nur nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

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.

Die Treffer der bibliografischen Literaturrecherche aus den drei untersuchten Datenbanken wurden in einem Literaturverwaltungsprogramm (EndNote X8) zusammengefasst und mittels der zur Verfügung stehenden automatischen Hilfsmittel um Dubletten bereinigt. Die

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

verbleibenden Ergebnisse dieses Schrittes wurden im Anschluss einem Screening hinsichtlich Titel und, sofern vorhanden, Abstract unterzogen. Zwei unabhängige Personen überprüften die Treffer separat auf ihre Relevanz für eine Volltextanalyse gemäß den dokumentierten Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2. Treffer, die im Titel und/oder Abstract die den Einschlusskriterien widersprachen und somit die Ausschlusskriterien erfüllten, wurden aussortiert und nicht weiter berücksichtigt. Bestand zwischen den beiden Personen eine Diskrepanz, so wurde diese im Diskurs aufgelöst. Treffer aus der Recherche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken wurden ebenfalls auf ihre Relevanz, gemäß der in Abschnitt 4.2.2 dokumentierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft, wobei zuvor und auch im Nachhinein Duplikate nicht aussortiert wurden. Bei der Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde bei Vorliegen von Verfahren mit relevanten Studien geprüft, ob diese Informationen enthalten, die über die bereits vorhandenen hinausgehen und sich für die Verwendung innerhalb dieses Nutzenbewertungsdossiers eignen.

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.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Ausgehend von den Studienberichten (Clinical Study Report, CSR) und den verfügbaren Publikationen der Studienergebnisse erfolgte die Bewertung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien auf Basis der Allgemeinen Methoden Version 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfahrensordnung des G-BA (4, 8) .

Für die Bewertung wurden die folgenden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (A) sowie auf Endpunktebene (B) systematisch extrahiert und bewertet:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnistgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterhebung
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien wurde auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Die Auswertungspopulation umfasste alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuordnung. Für die Bewertung eines Endpunktes wurde im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial anhand der zuvor unter B aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde anhand der zuvor unter A aufgeführten Aspekte durchgeführt. Für die Sicherheit wurden alle Patienten einbezogen, die die Studienmedikation erhielten (Abbildung 4-6). Die Bewertung der Endpunkte erfolgte analog zum ITT-Prinzip.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer unabhängig überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

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.

Aus den Studienprotokollen, Studienberichten und Volltextpublikationen wurden die relevanten Informationen zur Studienmethodik und den Studienergebnissen extrahiert und in den entsprechenden Abschnitten im Dossier dargestellt. Die berücksichtigten Studien wurden gemäß CONSORT-Vorgaben dokumentiert, im Abschnitt 4.3 dargestellt und sind in Anhang 4-E hinterlegt.

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

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 Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von rADAMTS13 wird im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand der Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten und pivotalen Studie 281102 bewertet. Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Die Endpunkte der Kategorie Sicherheit wurden in der Safety-Population analysiert.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten der Studie 281102

Die folgenden demografischen Baseline-Charakteristika, die in der Studie 281102 erhoben wurden, werden für die gesamte Studienpopulation (ITT) in Tabelle 4-13 präsentiert:

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Gebärfähigkeit
- Ethnie
- Abstammung
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)

Die folgenden krankheitsspezifischen Charakteristika werden für die gesamte Studienpopulation (ITT-Population) in Tabelle 4-14 dargestellt:

- Jegliche cTTP-Vorbehandlung
- Vorherige cTTP- Behandlung
- Alter bei der Diagnose
- Lansky/Karnofsky Performance Status
- Blutgruppe
- Rhesusfaktor
- ADAMTS13-Aktivitätsniveaus vor der Aufnahme in die Studie

- Anamnese von akuten TTP-Ereignissen (in den letzten 12 Monaten)
- Anamnese von subakuten TTP-Ereignissen (in den letzten 12 Monaten)

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von rADAMTS13 im vorliegenden Anwendungsgebiet werden patientenrelevante Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5 In der Studie 281102 erhobene patientenrelevante Endpunkte

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben ^a
Morbidität	Akute cTTP-Ereignisse
	Subakute cTTP-Ereignisse
	Thrombozytopenie
	MAHA (Mikroangiopathische Hämolytische Anämie)
	Nierenfunktionsstörungen
	Neurologische Symptome
	Abdominalschmerzen
	EQ-5D VAS ^b
	Glukokortikoidgabe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SF-36v2 ^b
	PedsQL ^b
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit mindestens einem UE • Patienten mit mindestens einem SUE • Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE • Patienten mit mindestens einem schweren UE
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
a Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erfasst	
b Diese Endpunkte werden aufgrund der geringen Rücklauftrate (< 70%) nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen	

Patientenrelevanz der in der Studie erhobenen Endpunkte

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. Es beschreibt die Überlebensdauer der Patienten; seine Validität als Endpunkt ist durch eine klare und objektive Definition gegeben. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als einen für die Patienten relevanten therapeutischen Effekt (5).

Akute cTTP-Ereignisse

Ein akutes cTTP-Ereignis war definiert als gleichzeitiges Auftreten einer Thrombozytopenie und MAHA. Eine Thrombozytopenie wurde definiert als ein Rückgang der Thrombozytenzahl um $\geq 50\%$ des Ausgangswerts oder eine Thrombozytenzahl von $< 100.000/\mu\text{L}$. Das Kriterium der MAHA galt als erfüllt bei einer Erhöhung des LDH um mehr als das 2-fache des Ausgangswerts oder um mehr als das 2-fache des oberen Normalwertes (ULN).

Akute cTTP-Ereignisse können zu einer Vielzahl von Symptomen führen, die von kleinen Hämatomen bis hin zu lebensbedrohlichen ischämischen Funktionsstörungen reichen (14, 15). Das Mortalitätsrisiko bei akuten cTTP-Episoden ist hoch und bleibt auch bei jedem neuen akuten Ereignis bestehen (16). In einer multinationalen Chart-Review-Studie wurde festgestellt, dass bei 28% der Patienten nach einer cTTP-Manifestation Organschäden auftraten, wobei neurologische, renale und kardiale Schäden am häufigsten waren (11). Die prophylaktische Behandlung zielt darauf ab, die Anzahl solcher akuten Ereignisse zu reduzieren und somit Folgeschäden zu vermeiden. Daher ist eine sofortige Behandlung bei Auftreten akuter Ereignisse von entscheidender Bedeutung, um das Risiko schwerwiegender Komplikationen zu minimieren. Das Auftreten einer Thrombozytopenie und MAHA sind ausreichend, um eine Behandlung einzuleiten, insbesondere da keine zuverlässigen Prädiktoren vorhanden sind, die das klinische Outcome eines akuten Ereignisses vorhersagen können. Daher kann jedes akute Ereignis mit schwerwiegenden Organschäden bis hin zum Tod einhergehen (17). Die prophylaktische Behandlung zielt darauf ab, die Anzahl solcher akuten Ereignisse zu reduzieren und somit Folgeschäden zu vermeiden.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch bestätigt, dass akute cTTP-Ereignisse, die eine Wiederaufnahme der täglichen Therapie erfordern, als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen sind (9). Der in der Studie erhobene Endpunkt akute cTTP-Ereignisse ist daher als patientenrelevant einzuordnen.

Subakute cTTP-Ereignisse

Zur Definition eines subakuten cTTP-Ereignisses in der Studie 281102 mussten mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein: Thrombozytopenie (Rückgang der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ des Ausgangswerts oder eine Thrombozytenzahl von $< 150.000/\mu\text{L}$), MAHA (Erhöhung des LDH um mehr als das 1,5-fache des Ausgangswerts oder um mehr als das 1,5-fache des oberen Normalwertes (ULN)), sowie spezifische klinische Anzeichen/Symptome im

Zusammenhang mit cTTP. Dabei musste mindestens eine Thrombozytopenie oder eine MAHA vorliegen. (7).

Die prophylaktische Behandlung der cTTP zielt darauf ab, subakute cTTP-Ereignisse zu verhindern, da sie potenziell schwerwiegende Folgen wie anhaltende Organschäden, insbesondere neurologische, renale und kardiale Schäden, nach sich ziehen können (11, 14). Patienten mit subakuten cTTP-Ereignissen zeigen häufig unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Migräne, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, subfebrile Temperaturen und abdominale Beschwerden (13, 15, 18). Da subakute Ereignisse mit einem hohen Risiko für Folgeerkrankungen verbunden sind, ist die erfolgreiche Vermeidung dieser Ereignisse entscheidend für die Patienten. Analog zu akuten cTTP-Ereignissen, ist ein subakutes Ereignis, das eine Behandlung erfordert (18), als patientenrelevant zu betrachten (9).

Zudem war innerhalb der Studie jedes aufgetretene subakute Ereignis mit einer klinischen Symptomatik verbunden und somit unmittelbar patientenrelevant.

Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie war in der Studie 281102 definiert als Rückgang der Thrombozytenzahl um ≥ 25 % des Ausgangswerts oder eine Thrombozytenzahl von $< 150.000/\mu\text{L}$.

Das Auftreten einer Thrombozytopenie ist eines der ersten Anzeichen für ein akutes oder subakutes cTTP-Ereignis und dient als wichtiger indikativer Laborwert für das Eintreten eines cTTP-Ereignisses (19). Ein signifikanter Abfall der Thrombozyten ist ein Hinweis auf ein cTTP-Ereignis und erfordert eine umgehende Einleitung einer Therapie, um schwerwiegende Schäden zu vermeiden (18). Somit ist die Thrombozytopenie ein Parameter, dem eine hohe klinische Relevanz in der Therapiesteuerung zukommt, was diesen Endpunkt als patientenrelevant kennzeichnet.

Mikroangiopathische Hämolytische Anämie (MAHA)

Eine MAHA war in der Studie 281102 definiert als Erhöhung des LDH um mehr als das 1,5-fache des Ausgangswerts oder um mehr als das 1,5-fache des oberen Normalwertes (ULN).

Das Auftreten einer MAHA ist eines der ersten Anzeichen für ein akutes oder subakutes cTTP-Ereignis und dient als wichtiges klinisches Syndrom für das Eintreten eines cTTP-Ereignisses (15). Das Vorhandensein von Schistozysten, Anämie und Thrombozytopenie sind ein Hinweis auf ein cTTP-Ereignis und erfordert eine umgehende Einleitung einer Therapie, um schwerwiegende Schäden zu vermeiden (18). Somit ist die MAHA ein Parameter, dem eine hohe klinische Relevanz in der Therapiesteuerung zukommt, was diesen Endpunkt als patientenrelevant kennzeichnet.

Nierenfunktionsstörungen

In der Studie 281102 wird das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen definiert als ein Anstieg über das 1,5-fache des Serumkreatininspiegels. Das Serumkreatinin dient als Maß für die Nierenfunktion, da Kreatinin als Abbauprodukt des Energiestoffwechsels physiologisch mit dem Urin ausgeschieden wird. In klinischen nephrologischen Studien gilt die Verdopplung des Serumkreatininspiegels als anerkannter und valider Endpunkt. Diese Verdopplung reflektiert signifikante Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und korreliert mit dem Risiko für ein Endstadium der Nierenkrankheit (20). Nierenfunktionsstörungen können sowohl als Symptom für ein akutes oder subakutes cTTP-Ereignis (19), als auch als Organschädigung in Folge eines cTTP-Ereignisses auftreten (14). Die Erhöhung des Serumkreatininspiegels weist auf eine fortschreitende Nierenschädigung hin, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht und somit für den Patienten relevant ist.

Im Beratungsgespräch vom 12.07.2023 wurden Organschäden einschl. Niereninsuffizienz vom G-BA als patientenrelevanter Parameter bestätigt.

Neurologische Symptome

Neurologische Symptome in der Studie 281102 umfassten, aber beschränkten sich nicht auf Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Gedächtnisprobleme, Reizbarkeit, Kribbeln, Sprechstörungen, Sehstörungen, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschließlich Krampfanfällen. Diese Symptome sind direkt vom Patienten wahrnehmbar und daher patientenrelevant.

Neurologische Symptome können sowohl als klinisches Anzeichen für ein akutes oder subakutes cTTP-Ereignis (19), als auch als Organschädigung in Folge eines cTTP-Ereignisses auftreten (13, 14), die mit kardialen und renalen Schäden häufig auftreten (11). Zu den häufigsten Symptomen gehören wiederkehrende Kopfschmerzen, Migräne mit Aura, Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit. Patienten mit cTTP leiden unter einer signifikanten neurologischen Morbidität (21). Somit sind neurologische Symptome sowohl bei akuten oder subakuten cTTP-Ereignissen als auch für die langfristige Prognose von großer Relevanz für die Patienten.

Im Beratungsgespräch vom 12.07.2023 wurden Organschäden einschl. neurologischer Symptome vom G-BA als patientenrelevanter Parameter bestätigt.

Abdominalschmerzen

In der Studie 281102 wurden Abdominalschmerzen als Symptom der cTTP dokumentiert. Diese Schmerzen werden direkt von den Patienten wahrgenommen und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie können zudem auf ein akutes oder subakutes cTTP-Ereignis hinweisen und sind oft ein wiederkehrendes Merkmal bei subakuten cTTP-Ereignissen (18). Abdominalschmerzen sind nicht nur allgemein relevant für die Patienten, sondern haben im Zusammenhang mit cTTP eine wichtige diagnostische Bedeutung und weisen auf eine ernste Therapiesituation hin.

EQ-5D VAS

Die Verbesserung des Gesundheitszustands ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde als solcher bereits vom G-BA anerkannt (4). Die VAS des Fragebogens EQ-5D ist ein breit eingesetztes und valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands. Diese Selbstbewertung ist ein wichtiger Aspekt, um die individuelle Perspektive der Patienten in die Bewertung von Gesundheitsergebnissen einzubeziehen.

Die in der Studie 281102 erhobenen Daten zur EQ-5D VAS werden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70%) nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Glukokortikoidgabe

Die Anwendung von Glukokortikoiden wurde in der Studie im Rahmen der Erfassung der Begleitmedikation erhoben. Sowohl die prophylaktische Anwendung vor der Verabreichung von PBT (SoC), als auch die Anwendung zur Therapie immunologischer Reaktionen nach oder während der Behandlung mit PBT (SoC) sind davon umfasst. Die Anwendung von Glukokortikoiden erfolgt zur Vermeidung und Behandlung immunologischer Reaktionen auf die PBT (SoC) systemisch. Eine häufige oder langfristige Anwendung von systemischen Glukokortikoiden ist mit schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, wie unter anderem Osteoporose, Gewichtszunahme, das Cushing-Syndrom, Bluthochdruck und Diabetes mellitus (12). Eine häufige bzw. langfristige Gabe ist somit zu vermeiden.

Daher ist die Gabe von Glukokortikoiden von großer Relevanz für die Patienten und die Reduktion der Glukokortikoidgabe wurde vom G-BA bereits in verschiedenen Indikationen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (22, 23).

SF-36 v2

Der SF-36 v2 wurde zur Ermittlung der allgemeinen Lebensqualität herangezogen, da er ein etablierter, validierter und krankheitsübergreifender Gesundheitsfragebogen ist, der vom Patienten selbst ausgefüllt wird und eine breite Palette von Gesundheitsaspekten abdeckt. Durch die Einbeziehung von körperlichen und mentalen Gesundheitsaspekten sowie der Selbstbewertung durch den Patienten ermöglicht der SF-36 v2 eine umfassende Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Perspektive der Patienten. Die allgemeine Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde als solcher bereits vom G-BA anerkannt (9).

Die in der Studie 281102 erhobenen Daten zum SF-36 werden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70%) nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

PedsQL

Der PedsQL wurde zur Ermittlung der allgemeinen Lebensqualität herangezogen, da er ein etablierter, validierter und krankheitsübergreifender Gesundheitsfragebogen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ist, der vom Patienten und dessen Erziehungsberechtigten selbst

ausgefüllt wird und eine breite Palette von Gesundheitsaspekten abdeckt. Durch die Einbeziehung von körperlichen und mentalen Gesundheitsaspekten sowie der Selbstbewertung durch den Patienten und dessen Erziehungsberechtigten ermöglicht der PedsQL eine umfassende Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Perspektive der Patienten. Die allgemeine Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt und wurde als solcher bereits vom G-BA anerkannt (9).

Die in der Studie 281102 erhobenen Daten zum PedsQL werden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70%) nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Beurteilung auftretender unerwünschter Ereignisse (UE) dient zur Nutzen-Risiko-Abwägung neuer Arzneimittel (8). Die Erhebung der UE erfolgte gemäß ICH GCP (24). Im vorliegenden Dossier werden analog den Anforderungen nach Verfahrensordnung des G-BA (4) folgende UE ausgeführt:

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Studienabbruch führen
- Schwere UE

UE können zu einer Verkürzung der Lebenserwartung und Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und Patienten sowohl physisch als auch psychisch belasten. Immunologische Reaktionen auf plasmabasierte Therapien (PBT, SoC) stellen bei cTTP-Patienten bedeutende unerwünschte Ereignisse dar. Eine Studie ergab, dass eine hohe Anzahl von Patienten, die prophylaktisch mit FFP behandelt wurden, trotz vorheriger Gabe von Antihistaminika oder Steroiden Überempfindlichkeitsreaktionen zeigten (25). Diese Reaktionen können zu Therapieunterbrechungen führen und sogar einen vollständigen Studienabbruch erforderlich machen. Vor dem Hintergrund der sehr limitierten Behandlungsoptionen in dieser ultraseltenen Erkrankung ist ein dauerhafter Abbruch einer Therapie kritisch, da der Patient damit u.U. dauerhaft untherapiert bleiben muss und einem hohen Risiko für cTTP-Ereignisse und krankheitsbedingte Spätfolgen ausgesetzt bleibt.

Die Verringerung von UE ist ein wichtiger Aspekt der therapiebedingten Morbidität und wird in der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (4, 8).

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 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.

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.

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.

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 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.

Nicht zutreffend.

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-Regressionsen 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 4.3.1.3.2).

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.

Nicht zutreffend.

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 4-6: 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
281102; TAK-755-281102	ja	ja	abgeschlossen	Zeitraum der Durchführung: 10/2017 - 5/2024 3 Behandlungsperioden à 6 Monaten Datenschnitte: 12.08.2022 (präspezifiziert) 12.08.2023 (Anforderung einer Zulassungsbehörde) 30.05.2024 (final)	<ul style="list-style-type: none"> • rADAMTS13 • SoC (PBT)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Der Studienstatus wird mit Stand 15.07.2024 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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.

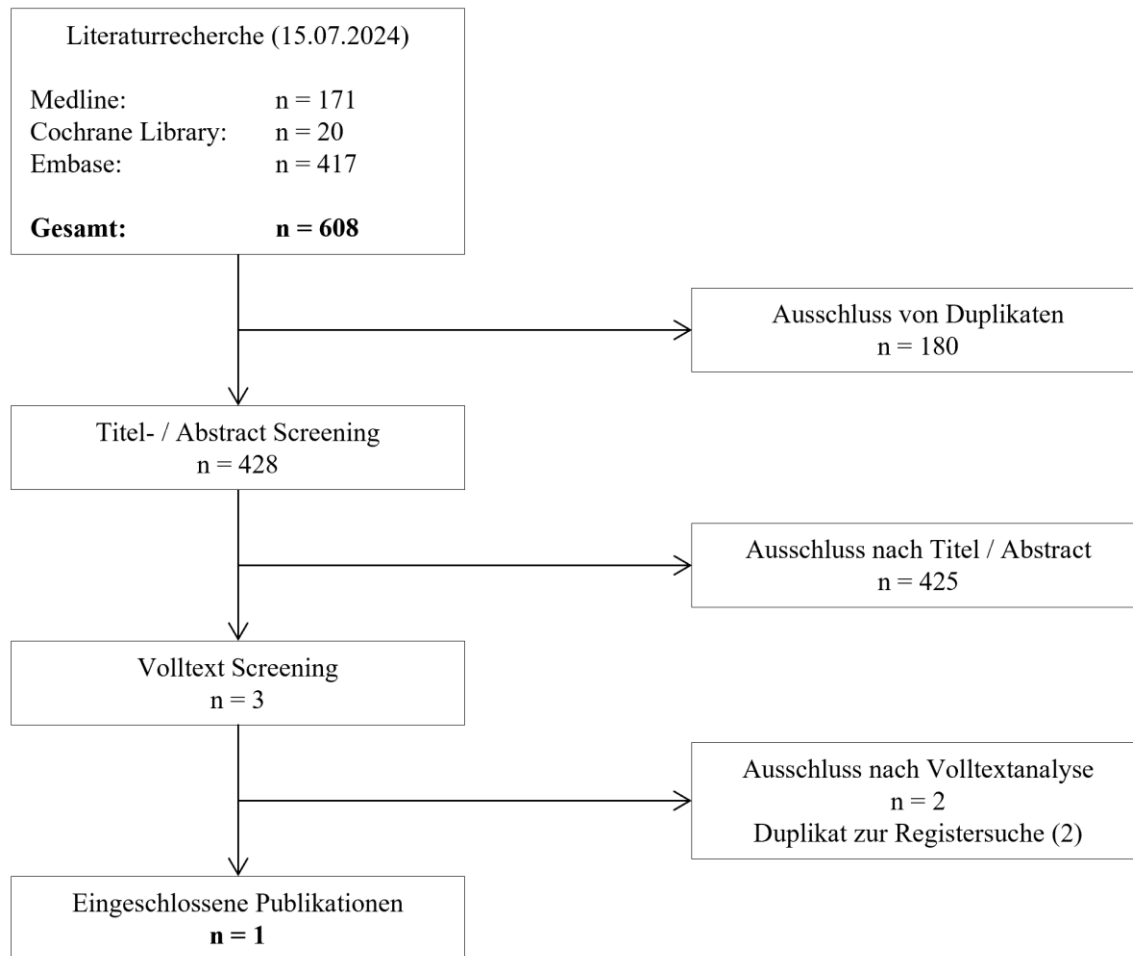


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden insgesamt 608 Treffer in den drei Datenbanken identifiziert, nach Ausschluss von 180 Duplikaten wurden 428 Treffer in einem Titel-/Abstract-Screening untersucht, wobei 425 Treffer als irrelevant ausgeschlossen wurden. Zwei Studienregistereinträge wurden identifiziert und mit der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken abgeglichen und als Duplikate ausgeschlossen, hierbei handelt es sich um Einträge zur Studie 281102 (TAK-755-281102), eine Publikation, die Primärpublikation, über die Studie 281102 (TAK-755-281102) wurde eingeschlossen (6).

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – 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 Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecher- che identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
281102; TAK-755- 281102	ClinicalTrials.gov: NCT03393975 (26) EU-CTR: 2017-000858-18 (27) ICTRP: NCT03393975 (28) 2017-000858-18-GB (29)	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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Recherche wurde am 15.07.2024 durchgeführt.

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 4-6) 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 4-9: 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)
Es konnten keine relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Recherche wurde am 15.07.2024 durchgeführt.

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, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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.

Tabelle 4-10: 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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
281102; TAK-755-281102	ja	ja	nein	ja (7)	ja (26-29)	ja (6, 30)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
281102; TAK-755- 281102	Phase 3, RCT, offen, cross-over	Patienten von 0 bis 70 Jahren mit einem nachgewiesenen schweren, kongenitalen ADAMTS13 Mangel	<u>Prophylaxe</u> <ul style="list-style-type: none"> rADAMTS13 → SoC (n= 22) SoC → rADAMTS13 (n= 23) <u>On-Demand</u> <ul style="list-style-type: none"> rADAMTS13 (n= 2) SoC (n= 3) 	<u>Behandlungsphase</u> 3 Behandlungs- perioden à 6 Monaten <u>Studiendauer</u> Abschluss mit finaler Analyse <u>Einschluss des 1. Patienten</u> 13.10.2017 <u>Erster Datenschnitt</u> 12.08.2022 (präspezifiziert gemäß Studienprotokoll) <u>Zweiter Datenschnitt^a</u> 12.08.2023 (Anforderung einer Zulassungsbehörde) <u>Finaler Datenschnitt</u> 30.05.2024	Multizentrisch (34 Studienzentren in den USA, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, der Schweiz und dem Vereinigten Königreich) <u>Zeitraum</u> 10/2017 – 05/2024	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> Akute TTP-Ereignisse unter Prophylaxe <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Thrombozytopenie MAHA Nierenfunktionsstörung Neurologische Symptome Abdominalschmerzen <u>Sicherheitsendpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> SUE UE UE, die zum Studienabbruch führen Schwere UE <u>Weitere Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Subakute TTP-Ereignisse Gesamtüberleben EQ-5D VAS SF-36v2

- PedsQL

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Der zweite Datenschnitt erfolgte nach Anforderung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA).

b: Es werden ausschließlich die für die Nutzenbewertung identifizierten, patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Die vollständige Beschreibung der Studie 281102 ist in Anhang 4-E aufgeführt.

Quelle: (7)

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

Studie	Intervention ^a	Kontrolle ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
281102; TAK-755 -281102	40 I.E./kg rADAMTS13 (i.v.), Q2W bzw. On-Demand 40 IU/kg initial, 20 IU/kg ab Tag 2 bis Auflösung der Attacke, sowie 15 IU/kg 2 Tage nach Auflösung des akuten Ereignisses	FFP (i.v.), Gepooltes S/D- behandeltes Plasma (i.v.) oder FVIII: VWF- Konzentrate (i.v.) Q2W/ nach Ermessen des Prüfarztes ^b bzw. On-Demand Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes ^b	
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: Die Studie 281102 ist eine Cross-over-Studie, bei der die Intervention die Therapie mit rADAMTS13 umfasst und die jeweilige Kontrollgruppe Therapien der Standardtherapie (SoC, PBT) wie aufgeführt enthält. In diesem Nutzenbewertungsdossier werden die relevanten Studienzeiträume der Perioden 1 und 2 dargestellt (Abbildung 4-4).</p> <p>b: Die Dosierung erfolgte nach Ermessen des Prüfarztes entsprechend klinischer Praxis</p> <p>Quelle:(1, 7)</p>			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Prophylaxe-Kohorte		On-Demand-Kohorte	
	rADAMTS13 → SoC	SoC → rADAMTS-13	rADAMTS13	SoC
Alter (Jahre)				
n	22	23	2	4
Mittelwert (SD)	32,77 (16,44)	29,65 (18,04)	20 (0)	22,5 (13,38)
Median (Min,Max)	40,00 (3; 54)	27,00 (5, 68)	20 (20; 20)	25,4 (5; 36)

Altersgruppe [n (%)]				
≥ 18 Jahre	17 (77)	16 (70)	2 (100)	3 (75)
12 bis < 18 Jahre	1 (5)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
6 bis <12 Jahre	1 (5)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
< 6 Jahre	3 (14)	1 (4)	0 (0)	1 (25)
Geschlecht [n (%)]				
Männlich	9 (41)	9 (39)	1 (50)	1 (25)
Weiblich	13 (59)	14 (61)	1 (50)	3 (75)
Gebärfähigkeit	10 (45)	11 (48)	1 (50)	0 (0)
Abstammung [n (%)]				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch	17 (77)	19 (83)	2 (100)	4 (100)
Nicht angegeben	4 (18)	4 (17)	0 (0)	0 (0)
Ethnizität [n (%)]				
Asiatisch	2 (9)	3 (13)	1 (50)	0 (0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (25)
mehrere	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
nicht angegeben	4 (18)	5 (22)	0 (0)	0 (0)
Kaukasisch	16 (73)	14 (61)	1 (50)	2 (50)
Größe (cm)				
Mittelwert	160,32 (23,92)	160,78 (16,45)	156,50 (10,61)	159,00 (34,43)
Gewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	68,47 (25,36)	64,39 (19,26)	55,90 (12,87)	56,65 (22,87)

BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	25,37 (5,70)	24,37 (5,04)	22,62 (2,18)	21,39 (2,34)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: (30)				

Die demographischen Charakteristika sind zwischen beiden Studienarmen grundlegend ausbalanciert.

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

Studie 281102	Prophylaxe-Kohorte		On-Demand-Kohorte	
	rADAMTS13 → SoC	SoC → rADAMTS13	rADAMTS13	SoC
Jegliche cTTP-Vorbehandlung [n (%)]				
n (%)	22 (100)	23 (100)	2 (100)	3 (75)
Vorherige cTTP-Behandlung [n (%)]				
FFP	16 (73)	16 (70)	1 (50)	2 (50)
S/D- Plasma	6 (27)	4 (17)	0 (0)	1 (25)
FVIII:vWF Konzentrate	0 (0)	3 (13)	1 (50)	0 (0)
Alter bei Diagnose (Monate)				
Mittelwert (SD)	221,97 (195,50)	182,57 (233,79)	8,50 (4,95)	90,00 (109,33)
Median (Min, Max)	234,00 (0; 600)	48,00 (0; 696)	8,50 (5; 12)	48,00 (12; 252)
Lansky/Karnofsky Performance Score [n (%)]				
>90	15 (68)	15 (65)	1 (50)	2 (50)
50 bis 90	7 (32)	8 (35)	1 (50)	2 (50)
<50	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Blutgruppe [n (%)]				
A	10 (45)	3 (13)	0 (0)	2 (50)
B	4 (18)	3 (13)	1 (50)	0 (0)
AB	4 (18)	5 (22)	0 (0)	0 (0)
0	2 (9)	12 (52)	1 (50)	2 (50)
Rhesusfaktor [n (%)]				
positiv	19 (86)	19 (83)	2 (100)	2 (50)
negativ	3 (14)	4 (17)	0 (0)	2 (50)
Anamnese von akuten TTP-Ereignissen (in den letzten 12 Monaten) [n (%)]				
ja	5 (23)	2 (9)	0 (0)	2 (50)
nein	17 (77)	21 (91)	2 (100)	2 (50)
Anamnese von subakuten TTP-Ereignissen (in den letzten 12 Monaten) [n (%)]				
ja	3 (14)	2 (9)	1 (50)	0 (0)
nein	19 (86)	21 (91)	1 (50)	4 (100)
ADAMTS13 Aktivitätslevel vor Studieneinschluss [n (%)]				
n	18	23	2	4
Mittelwert (SD)	3,94 (2,71)	3,08 (2,92)	0,90 (1,27)	2,95 (2,48)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: (30)				

Die krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen beiden Studienarmen grundlegend ausbalanciert.

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.

Studiendesign

Bei der pivotalen Studie 281102 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische, zweiphasige Cross-over Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 in der prophylaktischen und akuten Behandlung von kongenitaler thrombozytisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).

rADAMTS13 (TAK-755) wurde in der Studie mit einer vom Prüfarzt zugewiesenen Plasmatherapie verglichen (Standard of Care, SoC, PBT), darunter FFP, S/D-Plasma und zu einem vernachlässigbaren Anteil FVIII:vWF-Konzentrate (n=3). Die Studie ist in drei aufeinanderfolgende Perioden von jeweils sechs Monaten unterteilt. Neben der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit wurde zusätzlich zu drei Zeitpunkten die Pharmakokinetik von rADAMTS13 untersucht (PK-I, PK-II, PK-III). 34 Zentren in Nordamerika, Europa und Japan waren in der Durchführung der Studie beteiligt. In Europa waren 24 Studienzentren beteiligt, davon 2 Studienzentren in Deutschland mit 4 Patienten.

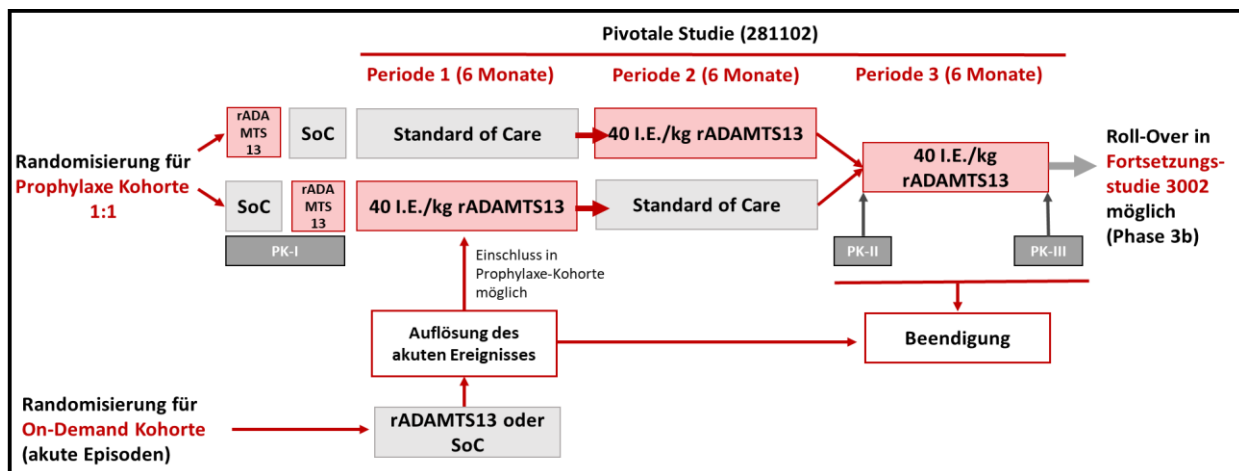


Abbildung 4-4: Schematische Darstellung des Studiendesigns für Studie 281102

Nach der 1:1 Randomisierung in der Prophylaxe-Kohorte wurde die PK-I eingeleitet. In der PK-I Phase erhielt ein Patient, der zuerst zur rADAMTS13 Behandlung randomisiert wurde, zunächst eine Infusion SoC (PBT) und danach eine Infusion rADAMTS13, welches nach der Beobachtungszeit in PK-I dann in der ersten Studienperiode (Periode 1) weiter verabreicht wurde. Andersherum verhielt es sich bei den Patienten, die zuerst zur SoC (PBT) randomisiert wurden.

In der Periode 2 wurde dann die Behandlung zwischen den beiden randomisierten Gruppen gewechselt: Patienten, die zunächst in Periode 1 rADAMTS13 erhalten haben, erhielten in Periode 2 SoC (PBT) und umgekehrt.

Nach Beendigung der Periode 2 wurde eine weitere PK-Untersuchung (PK-II) vorgenommen, die die Vergleichbarkeit von rADAMTS13, das an zwei verschiedenen Standorten hergestellt wurde (Österreich und Singapur) untersuchte. Im Anschluss der zweiphasigen Cross-over Periode erfolgte eine dritte einarmige Periode, in der ausschließlich rADAMTS13 verabreicht wurde, um die Wirksamkeit und Sicherheit länger zu beobachten und die Pharmakokinetik nach anhaltender Exposition gegenüber rADAMTS13 zu untersuchen.

Nach Abschluss der Periode 3 wurde ein letztes Mal im Rahmen der Studie mit der PK-III die Pharmakokinetik von rADAMTS13 untersucht. Danach stand es den Patienten frei, als Roll-Over Patienten in die Fortsetzungsstudie 3002 überzugehen.

In Übereinstimmung mit der G-BA-Beratung vom 12.07.2023 (9) werden die vergleichenden klinischen Daten aus Periode 1 und 2 für die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte in diesem Dossier herangezogen. Periode 3, sowie die Verlängerungsstudie (-3002) liefert keine vergleichenden Daten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (9). Entsprechend wurden die Analysen zur Untersuchung der Perioden 1 und 2 post hoc definiert. Für die Sicherheitsendpunkte werden alle Daten ab dem ersten Kontakt mit der Prüfmedikation herangezogen (PK-I, Periode 1+2).

Gemäß Studienprotokoll wurden in der Studie 281102 sowohl cTTP-Patienten eingeschlossen, bei denen die Prophylaxe-Therapie untersucht wurde, als auch cTTP-Patienten, bei denen die Therapie eines akuten cTTP-Ereignisses untersucht wurde. Alle in die *Prophylaxe*-Kohorte eingeschlossenen Patienten hatten bereits zuvor eine Therapie erhalten. Somit bestand eine Therapieindikation für diese Patienten.

Die Randomisierung der *Prophylaxe*-Kohorte erfolgte nach einer Wash-out Periode von mindestens 5-7 Tagen nach der letzten akuten Behandlung. Die Patienten unter rADAMTS13 Behandlung erhielten eine Dosis von 40 I.E./kg alle 2 Wochen (Q2W) und die Patienten unter SoC-Behandlung (PBT) wurden alle 2 Wochen mit FFP, S/D-Plasma oder FVIII:vWF-Konzentrat in einer Dosierung nach Einschätzung des Prüfarztes behandelt. Nach Abschluss der sechsmonatigen Periode 1 wechselten zur erneut sechsmonatigen Periode 2 die Patienten der rADAMTS13 Behandlung zu SoC (PBT) und die SoC-Patienten (PBT) zu rADAMTS13. Im Anschluss der zwei vergleichenden Behandlungsperioden 1 und 2 wurde die Studie für weitere 6 Monate (Periode 3) als einarmige Studie mit rADAMTS13 fortgeführt zur längeren Beobachtung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie zur Untersuchung der Pharmakokinetik (Abbildung 4-4).

In der *On-Demand*-Kohorte wurde ebenfalls eine 1:1-Randomisierung auf die Behandlung mit rADAMTS13 oder SoC (PBT) vorgenommen. In dieser Akutsituation erhielten die Patienten eine der beiden Therapien bis zur Auflösung der akuten Situation. Danach konnten geeignete Patienten in die Prophylaxe-Kohorte übergehen und die Studie in der Periode 1 fortführen. Die

Patienten konnten die Studie alternativ nach Auflösung des akuten Ereignisses beenden und zu einem späteren Zeitpunkt in die On-Demand-Kohorte wieder aufgenommen werden. Bis auf einen Patienten haben alle Patienten in der On-Demand-Kohorte die Studie in der Prophylaxe-Kohorte fortgesetzt.

Die Behandlung der akuten Ereignisse erfolgte unter rADAMTS13 entsprechend der Fachinformation (1) mit einer initialen Dosis von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) rADAMTS13. An Tag 2 betrug die Dosierung 20 I.E./kg KG und danach bis zwei Tage nach Auflösung des akuten Ereignisses 15 I.E./kg KG. Die Vergleichsintervention SoC (PBT) wurde entsprechend der Einschätzung des Prüfarztes eingesetzt. Dabei wurde eine Auflösung des Ereignisses anhand der Anzahl der Thrombozyten und des LDH bestimmt. Die Thrombozytenzahl sollte dabei entweder $\geq 150.000/\mu\text{L}$ betragen oder im Vergleich zum Ausgangswert um 25% angestiegen sein. Der LDH-Wert sollte entweder $\leq 1,5$ -fach des Ausgangswertes oder $\leq 1,5$ -fach des oberen Normbereichs (ULN) liegen.

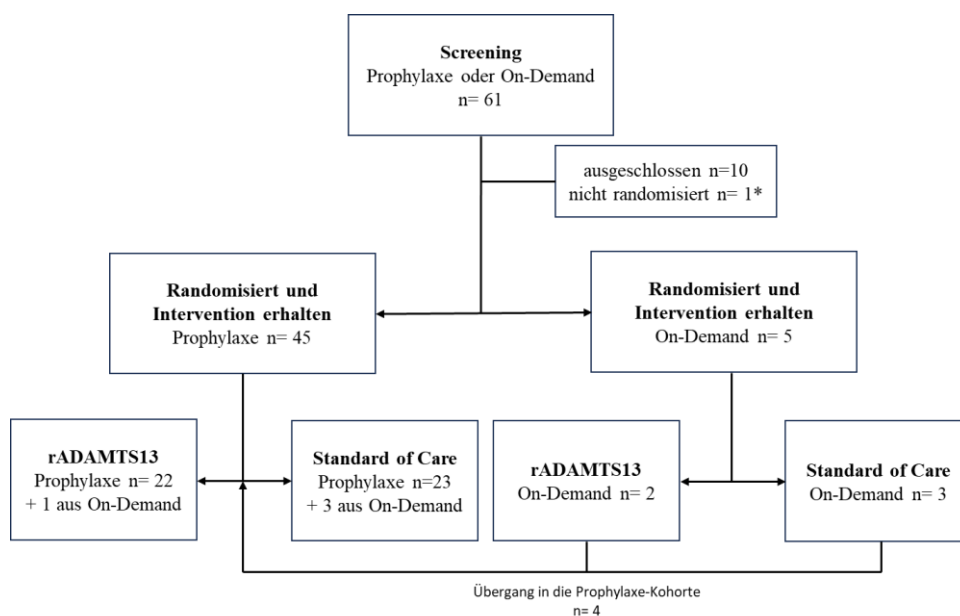


Abbildung 4-5: Patientenfluss in der Studie 281102

Insgesamt wurden 5 Patienten in die *On-Demand*-Kohorte eingeschlossen. Davon wurden 3 Patienten einer Behandlung mit SoC (PBT) zugeordnet sowie 2 Patienten einer Behandlung mit rADAMTS13. Außer einem Patienten, welcher On-Demand mit SoC (PBT) behandelt wurde, sind alle Patienten aus der *On-Demand*-Kohorte in die *Prophylaxe*-Kohorte übergegangen.

Die Ergebnisdarstellung für die Ableitung des Nutzens und des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13 erfolgt im Weiteren für die *Prophylaxe*-Kohorte, da diese in alle eingeschlossenen Patienten umfasst: 4 von 5 Patienten aus der On-Demand-Kohorte gingen nach Auflösung des Ereignisses in die Prophylaxe-Kohorte über und wurden analog zu diesen behandelt. Daher finden sich auch die Daten der On-Demand-Patienten in der Gesamtauswertung wieder. (Abbildung 4-5).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des von der EMA angeforderten zweiten Datenschnitts vom 12.08.2023 dargestellt, für diese nicht prä-spezifizierte Interimsanalyse liegt kein CSR vor. Dieser bildet den deutlich längeren Beobachtungszeitraum im Vergleich zum ersten Datenschnitt ab. Der vorherige, erste und prä-spezifizierte Datenschnitt vom 12.08.2022 wird nicht separat dargestellt, da dieser keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn gegenüber den in diesem Dossier präsentierten Daten bietet. Die Studie wurde zum 30.05.2024 abgeschlossen. Ein CSR zum finalen Datenschnitt liegt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Jedoch war die Beobachtung von Periode 1 +2 für alle in der Prophylaxe-Kohorte eingeschlossenen Patienten bereits zum Zeitpunkt der EMA-geforderten Interimsanalyse vom 12.08.2023 abgeschlossen, sodass der finale Datenschnitt keine zusätzlichen Erkenntnisse gegenüber den in diesem Dossier präsentierten Daten (EMA-geforderte 2. Interim-Analyse vom 12.08.2023) für den vergleichenden Beobachtungszeitraum generiert (3).

Für die Darstellung der Morbiditätsendpunkte wird die ITT-Population der Studie herangezogen, die 45 Patienten umfasst und die Daten aus der Periode 1 und 2 der Studie 281102 enthält. Für die Sicherheitsendpunkte werden die Ereignisse ab dem ersten Kontakt mit der Studienmedikation herangezogen und umfassen zusätzlich zu Periode 1 und 2 die Daten aus der PK-I (Abbildung 4-6).

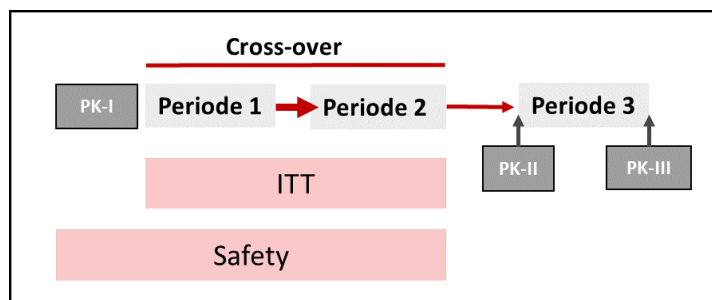


Abbildung 4-6: Definition der ITT- und Safety-Populationen

Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika waren in den beiden Behandlungsarmen ausbalanciert (Tabelle 4-13).

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 31 Jahre, wobei die Mehrheit der Studienteilnehmer ≥ 18 Jahre alt war (73,5%). Die Studienpopulation war mehrheitlich weiblich (60%) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 66,4 kg und einem mittleren Body-Mass-Index von 24,87. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der kaukasischen Ethnizität an (67%), gefolgt von asiatischer (11%) und afroamerikanischer Ethnizität (4%). Auch die krankheitsspezifischen Charakteristika waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-14).

Alle Studienteilnehmer hatten vor Studieneinschluss bereits eine cTTP-Therapie erhalten (100%), wobei die Mehrheit FFP erhalten hatte (71,2%). Der Kanofsky-Performance-Score (KPS) aller Studienteilnehmer lag über 50, wobei ein Großteil einen KPS von >90 aufwies

(66,5%). Die häufigste Blutgruppe war 0, gefolgt von Blutgruppe A (29%). Der Rhesusfaktor war bei etwa 86,5% der Patienten positiv. Die ADAMTS13 Aktivität vor Studieneinschluss betrug 3,51%. Bei den meisten Patienten war in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss kein akutes oder subakutes cTTP-Ereignis aufgetreten (84 bzw. 88,5%).

Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauer der Patienten unter der Behandlung mit rADAMTS13 und unter SoC (PBT) im Rahmen der Studie 281102 war vergleichbar. Im Median (Min, Max) wurden die Patienten unter rADAMTS13 205 Tage (6, 590) bzw. unter SoC (PBT) 210 Tage (5, 650) beobachtet.

Tabelle 4-15: Beobachtungsdauer in der Studie 281102

Studie 281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
Anzahl Patienten (n)	49	49
Beobachtungsdauer (Tage)		
Mittelwert (SD)	220,02 (83,70)	246,63 (119,20)
Median (Min;Max)	205 (6; 590)	210 (5; 650)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: (30)		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (31). Die Studie wurde neben Deutschland auch in anderen europäischen Ländern, sowie in den USA und Japan durchgeführt, die den deutschen Kontext ebenfalls adäquat reflektieren.

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			
281102	ja	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung der Studie 281102 folgt den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Das Verzerrungspotenzial der Studie ist aufgrund des Cross-over Designs insgesamt als hoch einzuschätzen. Dieses Potenzial leitet sich zudem aus der fehlenden Verblindung auf Patienten- und Untersucherebene ab. In der vorliegenden Therapiesituation ist jedoch eine Verblindung auf Untersucherebene nicht möglich, da verschiedene Therapiemöglichkeiten bestehen, die vom Prüfarzt anhand der Vortherapie der Patienten festgelegt werden. Zudem sind die zu applizierenden Volumina stark unterschiedlich und bei rADAMTS13 wesentlich geringer im Vergleich zur SoC (PBT) und damit weniger zeitaufwändig, wodurch eine Verblindung auf Untersucher- sowie auf Patientenebene nicht umsetzbar ist. Die Wahl des Cross-over Designs lässt sich auf die Seltenheit der Erkrankung und die herausfordernde Rekrutierbarkeit der geeigneten Patienten zurückführen. In dieser kleinen Patientenpopulation ist das Cross-over Studiendesign zusätzlich eine Möglichkeit, durch den direkten Vergleich innerhalb eines Patienten die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu erhöhen, die Auswirkungen von Ungleichgewichten zwischen den randomisierten Gruppen zu minimieren und insbesondere für die Sicherheit beider Therapiemöglichkeiten mehr Daten zu sammeln.

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	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Sicherheit
281102	nein	ja	ja	ja
<p>a Die Mortalität wurde in der Studie 281102 innerhalb der Sicherheitsendpunkte erfasst.</p> <p>b Auf die Darstellung des EQ-5D VAS wird aufgrund der Rücklaufquote von < 70% im Dossier verzichtet; von einer Herleitung des Zusatznutzen anhand dieses Endpunkts wird abgesehen.</p> <p>c Auf die Darstellung des SF-36 v2 und des PedsQL wird aufgrund der Rücklaufquote von < 70% im Dossier verzichtet; dieser Endpunkt wird nicht zur Herleitung des Zusatznutzen herangezogen.</p>				

Im Folgenden werden alle Endpunkte in der Prophylaxe-Kohorte dargestellt, da sich auch Daten der On-Demand-Patienten in der Gesamtauswertung wiederfinden (Abbildung 4-5).

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
281102	Das Gesamtüberleben wurde innerhalb der Sicherheitserhebungen erfasst. Das Gesamtüberleben ist als Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. Alle Todesfälle werden während der Behandlungsphase bis zum Ende der Studie erfasst. Innerhalb des dargestellten Studienzeitraums ist kein Patient verstorben.

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 Gesamtüberleben 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich um einen eindeutig und objektiv zu erhebenden Endpunkt, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet wird.

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 das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
281102	Innerhalb des Studienzeitraums ist kein Patient verstorben.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben, war jedoch kein separater Studienendpunkt. Innerhalb des Studienzeitraums ist kein Patient verstorben.

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.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Akute cTTP-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 4-21: Operationalisierung akute cTTP-Ereignisse

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Die Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse während der prophylaktischen Behandlung der cTTP war der primäre Endpunkt der Studie 281102.</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Ein akutes cTTP-Ereignis war definiert als gleichzeitiges Auftreten einer Thrombozytopenie und MAHA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Thrombozytopenie wurde definiert als ein Rückgang der Thrombozytenzahl um $\geq 50\%$ des Ausgangswerts oder eine Thrombozytenzahl von $< 100.000/\mu\text{L}$. • Das Kriterium der MAHA galt als erfüllt bei einer Erhöhung des LDH um das 2-fache des Ausgangswerts oder um das 2-fache des oberen Normalwertes (ULN). <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte post-hoc.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95% - Konfidenzintervall (Cornfield-mid-p) herangezogen. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: (7)</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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für akute cTTP-Ereignisse 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, wurden weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor. Der vorliegende Endpunkt basiert auf Laborparametern, die in der akuten Situation lokal erhoben wurden. Die standardisierte Erhebung dieses Endpunktes mittels objektiver Laborparameter sichert ein geringes Verzerrungsrisiko, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft wird.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit akuten cTTP-Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit akuten cTTP-Ereignissen		
n (%)	1 (2%)	1 (2%)
OR 95 %-KI p-Wert	1 [0,025; 39, 843] 1	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X^2 -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR. Quelle: (30)		

Innerhalb der ITT-Population trat unter beiden Behandlungen der Studie 281102 ein akutes cTTP-Ereignis auf. Daraus lässt sich kein Unterschied für das Auftreten von akuten Ereignissen zwischen den Behandlungen ableiten.

Der Patient, der unter rADAMTS13 ein akutes Ereignis entwickelte, wies keine cTTP, sondern eine iTTP auf und ist damit nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Es bleibt ein akutes Event unter SoC (PBT) im Vergleich zu einem Event bei Protokollverletzung unter rADAMTS13 über die Periode 1 + 2 hinweg (7).

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.

4.3.1.3.1.2.2 Subakute cTTP-Ereignisse – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung subakute cTTP-Ereignisse

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Subakute cTTP-Ereignisse waren in der Studie 281102 definiert als das zeitgleiche Auftreten min. 2 der folgenden Kriterien, wobei min.1 Kriterium die Definition von einer Thrombozytopenie oder einer MAHA erfüllte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Thrombozytopenie war definiert als ein Rückgang der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ des Ausgangswerts oder eine Thrombozytenzahl von $< 150.000/\mu\text{L}$. • Das Kriterium der MAHA galt als erfüllt bei einer Erhöhung des LDH um das 1,5-fache des Ausgangswerts oder um das 1,5-fache des oberen Normalwertes (ULN). • Organspezifisches Anzeichen oder Symptom auftreten. Zu diesen gehörten (waren aber nicht beschränkt auf): <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenschädigung, definiert durch eine Erhöhung des Serumkreatinins um $> 1,5$-fach des Ausgangswerts; ○ neurologische Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrung, Gedächtnisprobleme, Reizbarkeit, Parästhesie, Dysarthrie, Dysphonie, Sehstörungen, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschließlich Krampfanfälle); ○ Fieber ($\geq 100,4^\circ\text{F}/38^\circ\text{C}$); ○ Müdigkeit/Fatigue ○ Bauchschmerzen. <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte post-hoc.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt..</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)</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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl subakuter cTTP-Ereignisse während prophylaktischer Behandlung 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim vorliegenden Endpunkt handelte es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt bestehend aus einem Laborparameter und einer durch den Prüfarzt erhobenen Symptomkontrolle. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, sind weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Durch die fehlende Verblindung des Prüfarztes lässt sich eine Verzerrung nicht ausschließen, dennoch sind die Symptome präzise genug definiert, um eine hohe Verzerrung auszuschließen. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit subakuten cTTP-Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit subakuten cTTP-Ereignissen		
n (%)	1 (2%)	6 (13%)
OR	0,148	
95 %-KI	[0; 0,994]	
p-Wert	0,0491	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X^2 -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.		
Quelle: (30)		

Das Auftreten subakuter cTTP-Ereignisse war unter der Behandlung mit rADAMTS13 im Vergleich unter SoC (PBT) signifikant niedriger ($p=0,0491$). Während unter der Behandlung mit SoC (PBT) 6 Patienten während des Beobachtungszeitraums (Periode 1 + 2) ein solches Ereignis aufwiesen, war dies unter rADAMTS13 lediglich bei einem Patienten der Fall.

Das signifikant geringere Auftreten subakuter cTTP-Ereignisse unter rADAMTS13 (OR: 0,148 [0; 0,994]) ist ein Hinweis auf die überlegene Wirksamkeit von rADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie zur Vermeidung subakuter Ereignisse.

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.

4.3.1.3.1.2.3 Thrombozytopenie – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Thrombozytopenie

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Thrombozytopenie war in der Studie 281102 im Rahmen der Beurteilung der Wirksamkeit definiert als ein Rückgang der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ des Ausgangswerts oder eine Thrombozytenzahl von $< 150.000/\mu\text{L}$.</p> <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte post-hoc.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)</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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Thrombozytopenie 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim vorliegenden Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, der lokal erhoben wurde. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, sind weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor. Die standardisierte Erhebung dieses Endpunktes mittels objektiver Laborparameter sichert ein geringes Verzerrungsrisiko, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Thrombozytopenie 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 die Anzahl der Patienten mit Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit Thrombozytopenie		
n (%)	13 (29%)	21 (47%)
OR	0,464	
95 %-KI	[0,196; 1,100]	
p-Wert	0,0820	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X ² -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.		
Quelle: (30)		

Deutlich weniger Patienten wiesen unter Behandlung mit rADAMTS13 eine Thrombozytopenie auf im Vergleich zu SoC (PBT) (13 vs. 21 Patienten, 29% vs. 47%). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR: 0,464, [0,196; 1,1], p=0,082).

Das niedrigere Auftreten einer Thrombozytopenie unter rADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie deutet auf eine höhere Wirksamkeit von rADAMTS13 in Bezug auf diesen patientenrelevanten Parameter hin.

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.

4.3.1.3.1.2.4 Mikroangiopathische Hämolytische Anämie (MAHA) – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts MAHA

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Eine MAHA lag vor bei einer Erhöhung des LDH um das 1,5-fache des Ausgangswerts oder um das 1,5-fache des oberen Normalwertes (ULN).</p> <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte post-hoc.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95% - Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: (7)</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 MAHA 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim vorliegenden Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, der lokal erhoben wurde. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor. Die standardisierte Erhebung dieses Endpunktes mittels objektiver Laborparameter sichert ein geringes Verzerrungsrisiko, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit MAHA 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 die Anzahl der Patienten mit MAHA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit MAHA		
n (%)	8 (18%)	10 (22%)
OR	0,757	
95 %-KI	[0,275; 2,088]	
p-Wert	0,5982	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X ² -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR. Quelle: (30)		

Die Anzahl der Patienten, bei denen eine MAHA auftrat, unterschied sich kaum zwischen den Behandlungen und zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR: 0,757 [0,275; 2,088], p= 0,5982).

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.

4.3.1.3.1.2.5 Nierenfunktionsstörung – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Nierenfunktionsstörung

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Die Nierenfunktionsstörung war in der Studie 281102 definiert als ein Anstieg des Serumkreatinin um das >1.5- fache des Ausgangswerts.</p> <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Dargestellt wurde der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen. Die Analyse des Endpunkts erfolgten post-hoc.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95% - Konfidenzintervall (Cornfield-mid-p) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)</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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nierenfunktionsstörung 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim vorliegenden Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, der zentral erhoben wurde. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor. Die standardisierte Erhebung dieses Endpunktes mittels objektiver Laborparameter sichert ein geringes Verzerrungsrisiko, sodass das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Abdominalschmerzen 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 die Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung		
n (%)	5 (11%)	2 (4%)
OR	2,688	
95 %-KI	[0,495; 20,754]	
p-Wert	0,2377	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X ² -Test, 95%-Cornfield mid-p-Konfidenzintervall für das OR.		
Quelle: (30)		

Der Endpunkt Nierenfunktionsstörung zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen (OR: 2,688 [0,495; 20,754], p= 0,2377).

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.

4.3.1.3.1.2.6 Neurologische Symptome – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Neurologische Symptome

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Neurologische Symptome in der Studie 281102 umfassten (waren aber nicht begrenzt auf) das Auftreten von Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Gedächtnisproblemen, Reizbarkeit, Parästhesien, Dysarthrie, Dysphonie, Sehstörungen, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschließlich Krampfanfällen.</p> <p>Eine Dokumentation und Beurteilung der Symptomatik erfolgte nach Einschätzung durch den Prüfarzt als PT in der MedDRA Version 26.0.</p> <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Dargestellt wurde der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen. Die Analyse des Endpunkts erfolgten post-hoc.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)</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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Neurologische Symptome 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der neurologischen Symptome ist aufgrund der fehlenden Verblindung des Prüfarztes mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Abdominalschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Neurologischen Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit neurologischen Symptomen		
n (%)	6 (13%)	7 (16%)
OR	0,835	
95 %-KI	[0,268; 2,606]	
p-Wert	0,7643	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X^2 -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.		
Quelle: (30)		

Der Endpunkt Neurologische Symptome zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen (OR: 0,835 [0,268; 2,606], $p=0,7643$).

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.

4.3.1.3.1.2.7 Abdominalschmerzen – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Abdominalschmerzen

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Abdominalschmerzen wurden in der Studie 281102 gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt als PT in der MedDRA Version 26.0 dokumentiert und beurteilt.</p> <p>Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Dargestellt wurde der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen. Die Analyse des Endpunkts erfolgte post-hoc.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)</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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Abdominalschmerzen 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Abdominalschmerzen ist aufgrund der fehlenden Verblindung des Prüfarztes mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Abdominalschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Abdominalschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit Abdominalschmerzen		
n (%)	2 (4%)	5 (11%)
OR	0,372	
95 %-KI	[0; 1,779]	
p-Wert	0,2377	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus χ^2 -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.		
Quelle: (30)		

In dem Endpunkt Abdominalschmerzen zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit rADAMTS13 (OR: 0,372 [0; 1,1779], p= 0,2377).

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.

4.3.1.3.1.2.8 EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Der EQ-5D Fragebogen dient der Selbsteinschätzung des aktuellen Gesundheitszustandes und beinhaltet eine visuelle Analogskala (VAS) von 0 bis 100. Ein höherer Wert auf der Skala deutet auf eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hin. Die Einschätzung erfolgt durch den Patienten selbst in einem elektronischen Patiententagebuch und wird für Patienten ab 16 Jahren zusammengefasst.</p> <p>Die Daten werden nach Behandlung und Behandlungsperiode (Periode 1 + 2) in der ITT-Population analysiert. Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)</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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des EQ-5D-VAS ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Abdominalschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Rücklaufzeiten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
Rücklaufzeiten		
EQ-5D VAS		
Ende von Periode 1	10/22 (45 %)	13/23 (57 %)
Ende von Periode 2	13/23 (57 %)	9/22 (41 %)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: (30)		

Die Rücklaufzeit war unter beiden Therapien unter 70%, sodass der EQ-5D VAS nicht für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wird.

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.

4.3.1.3.1.2.9 Glukokortikoidgabe – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Glukokortikoidgabe

Studie	Operationalisierung
281102	Die begleitende Anwendung von Glukokortikoiden wurde für Periode 1 und 2 analysiert. Begleitmedikationen wurden unter Verwendung des WHO-Arzneimittelwörterbuchs codiert. Die Daten werden nach Behandlung und Behandlungsperiode (Periode 1 + 2) in der ITT-Population analysiert. Die Definition des Endpunkts und die Analyse erfolgten post-hoc. Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Glukokortikoidgabe 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der Glukokortikoidgabe ist aufgrund der fehlenden Verblindung des Prüfarztes mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Abdominalschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Glukokortikoidgabe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	45	45
Anzahl der Patienten mit Glukokortikoidgabe		
n (%)	0	9 (20%)
OR	0	
95 %-KI	[0; 0,355]	
p-Wert	0,0016	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus χ^2 -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.		
Quelle: (30)		

Die Gabe von Glukokortikoiden war unter der Behandlung mit rADAMTS13 im Vergleich zur Behandlung mit SoC (PBT) signifikant niedriger ($p= 0,0016$; (OR: 0 [0; 0,355])). Während unter SoC (PBT) 9 Patienten während des Beobachtungszeitraums (Periode 1 + 2) diese Begleitmedikation benötigten, war dies in der rADAMTS13 Gruppe bei keinem Patienten der Fall.

Die statistisch signifikant geringere Glukokortikoidgabe unter rADAMTS13 ist ein Hinweis auf die überlegene Vermeidung immunologischer Reaktionen von rADAMTS13 im Vergleich zur Standardtherapie.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 SF-36 v2 – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts SF-36 v2

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Das Short-Form 36 Version 2 (SF-36 v2) ist ein validierter Fragebogen zur Messung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der in 8 Bereiche unterteilt ist. Diese Bereiche umfassen körperliche Funktion, Rollenfunktion körperlich, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktion, emotionale und psychische Gesundheit. Aus diesem Fragebogen können zwei Zusammenfassungswerte berechnet werden: der physische Komponentenwert und der mentale Komponentenwert. Informationen zum SF-36 werden aus elektronischen Patiententagebüchern für Patienten ab 18 Jahren gewonnen.</p> <p>Die Daten werden nach Behandlung und Behandlungsperiode (Periode 1 + 2) in der ITT-Population analysiert.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)</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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 v2 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des SF-36 v2 ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Abdominalschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Rücklauftrate für den Endpunkt SF-36 v2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
Rücklaufraten		
SF-36 Körperliche Summenskala		
Ende von Periode 1	10/17 (59 %)	11/16 (69 %)
Ende von Periode 2	13/16 (81 %)	11/17 (65 %)
SF-36 Psychische Summenskala		
Ende von Periode 1	10/17 (59 %)	11/16 (69 %)
Ende von Periode 2	13/16 (81 %)	11/17 (65 %)
SF-36 Psychische Summenskala: Vitalität		
Ende von Periode 1	10/17 (59 %)	11/16 (69 %)

Ende von Periode 2	13/16 (81 %)	11/17 (65 %)
SF-36 Psychische Summenskala: emotionale Rollenfunktion		
Ende von Periode 1	10/17 (59 %)	11/16 (69 %)
Ende von Periode 2	13/16 (81 %)	11/17 (65 %)
SF-36 Psychische Summenskala: soziale Funktionsfähigkeit		
Ende von Periode 1	10/17 (59 %)	11/16 (69 %)
Ende von Periode 2	13/16 (81 %)	11/17 (65 %)
SF-36 Psychische Summenskala: psychisches Wohlbefinden		
Ende von Periode 1	10/17 (59 %)	11/16 (69 %)
Ende von Periode 2	13/16 (81 %)	11/17 (65 %)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: (30)		

Die Rücklaufrate war unter beiden Therapien unter 70%, sodass der SF-36 v2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurde.

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.

4.3.1.3.1.3.2 PedsQL – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Der Pediatric Quality of Life (PedsQL) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das speziell für eine pädiatrische Population entwickelt wurde. Der Fragebogen besteht aus verschiedenen Fragen, die auf das Alter der Probanden abgestimmt sind. Der PedsQL erfasst Daten für die folgenden Bereiche: körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion, psychosoziale Funktion, körperliche Gesundheit und einen Gesamtscore.</p> <p>Informationen zum PedsQL wurden aus elektronischen Patiententagebüchern mittels der Selbstauskunft des Kindes (23 Items) für Teilnehmer im Alter von 13 bis <18 Jahren, der Kinder-Version (23 Items) für Teilnehmer im Alter von 8 bis <13 Jahren, der Eltern-Proxy-Version (23 Items) für Teilnehmer im Alter von 5 bis <8 Jahren und der Eltern-Proxy-Version (21 Items) für Teilnehmer im Alter von 2 bis <5 Jahren erhoben..</p> <p>Die Daten werden nach Behandlung und Behandlungsperiode (Periode 1 + 2) in der ITT-Population analysiert. Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (7)	

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des PedsQL ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, war weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des

Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Abdominalschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Rücklaufrate für den Endpunkt PedsQL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
Rücklaufraten		
PedsQL-Subskala "Emotionale Funktion"		
Ende von Periode 1	1/5 (20 %)	3/7 (43 %)
Ende von Periode 2	1/7 (14 %)	0/5 (0 %)
PedsQL-Subskala "Körperliche Funktion"		
Ende von Periode 1	1/5 (20 %)	3/7 (43 %)
Ende von Periode 2	1/7 (14 %)	0/5 (0 %)
PedsQL-Subskala "Körperliche Gesundheit"		
Ende von Periode 1	1/5 (20 %)	3/7 (43 %)
Ende von Periode 2	1/7 (14 %)	0/5 (0 %)
PedsQL-Subskala "Psychosoziale Funktion"		
Ende von Periode 1	1/5 (20 %)	3/7 (43 %)
Ende von Periode 2	1/7 (14 %)	0/5 (0 %)
PedsQL-Subskala "Schulische Funktion"		
Ende von Periode 1	1/5 (20 %)	3/7 (43 %)
Ende von Periode 2	1/7 (14 %)	0/5 (0 %)
PedsQL-Subskala "Soziale Funktion"		
Ende von Periode 1	1/5 (20 %)	3/7 (43 %)

Ende von Periode 2	1/7 (14 %)	0/5 (0 %)
PedsQL Gesamtscore		
Ende von Periode 1	1/5 (20 %)	3/7 (43 %)
Ende von Periode 2	1/7 (14 %)	0/5 (0 %)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Quelle: (30)		

Die Rücklaufrate war unter beiden Therapien unter 70%, sodass der PedsQL nicht für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurde.

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.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Für die Sicherheitsendpunkte werden alle dokumentierten Daten aus der Studie 281102 ab dem ersten Kontakt der eingeschlossenen Patienten mit der Prüfmedikation unter Einbezug der gesamten Expositionszeit herangezogen. Dadurch werden auch die Daten der PK-I, sowie für diejenigen Patienten, die nach Abschluss der On-Demand-Phase in die Prophylaxe-Kohorte übergegangen sind (n=4) auch die zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase in die Sicherheitsanalyse einbezogen. In der Folge umfasste die Safety-Population N = 49 Patienten, gegenüber der ITT-Population von N = 45 Patienten.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
281102	<p>Die Beurteilung der Sicherheit war das sekundäre Studienziel der Studie 281102.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde in der Studie 281102 definiert als jedes nachteilige medizinische Vorkommnis bei einem Probanden, dem ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stand. Ein UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. eine abnormale Laboruntersuchung), Symptom (z. B. Hautausschlag, Schmerzen, Unwohlsein, Fieber, Schwindel usw.), Krankheit (z. B. Peritonitis, Bakteriämie usw.) oder Todesfall sein, der zeitlich mit der Verwendung eines Prüfpräparats in Verbindung stand, unabhängig davon, ob es kausal mit dem Prüfpräparat zusammenhing.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich verlief, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch bedeutend war.</p> <p>Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE wurden als Patienten definiert, die aufgrund aufgetretener UE die Studientherapie abbrechen mussten. Dieses wurde von Prüfärzt kontrolliert und im CRF dokumentiert.</p> <p><u>Klassifikation der Schweregrade:</u></p> <p>Jedes UE wurde in der Studie 281102 hinsichtlich des Schweregrades (mild, moderat, schwer) und hinsichtlich der Kausalitätsbeziehung zur Studienmedikation beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milde UE umfassten Ereignisse, die nur geringfügig therapiert werden mussten, typischerweise transient waren und nicht den Alltag der Patienten beeinflussten. • Moderate UE umfassten Ereignisse, die normalerweise mittels einer therapeutischen Intervention zum Abklingen gebracht werden konnten und die zwar den Alltag und das Wohlbefinden der Patienten beeinträchtigten, allerdings keine substantielle oder dauerhafte Gefahr für die Gesundheit der Patienten darstellten. • Schwere UE umfassten Ereignisse, die einer intensiven therapeutischen Intervention bedurften, den klinischen Status der Patienten substantiell beeinträchtigten oder die die üblichen Tätigkeiten des täglichen Lebens unmöglich machten. <p>Die Erholung/Auflösung von UE wurde bis zur Auflösung, medizinischen Stabilisierung oder 30 Tage nach dem Abschluss/Beendigung der Studie nachverfolgt, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Nachbeobachtungsinformationen waren im CRF zu dokumentieren.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden unter Verwendung der Version 26.0 von MedDRA in System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) eingeteilt. Die Anzahl der Fälle wurde einmal pro SOT und einmal pro PT innerhalb jedes Zeitraums mit der schwersten Ausprägung gezählt, sodass die dargestellten Ergebnisse die Anzahl Patienten abbildeten, die das Ereignis (PT/SOC) mindestens einmal entwickelten.</p> <p>Die Analyse erfolgte in der Safety-Population. Dargestellt wurde der Anteil an Patienten, die unter der jeweiligen Behandlung (PK-I, Periode 1 + 2) mindestens ein Ereignis aufwiesen.</p> <p>Für das Maß der relativen Effektstärke wurde das unstratifizierte Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (Cornfield) herangezogen. Der p-Wert wird mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt.</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: (7)	

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
281102	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich um eine offene Studiendurchführung handelte, waren weder Endpunkterheber noch Patienten verblindet. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in der Safety-Population und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung erhöhende Aspekte vor.

Die Erhebung der Sicherheitspunkte erfolgte objektiv gemäß ICH GCP (EMA/CHMP/ICH/135/1995, (24)) und MedDRA Version 26.0 und unabhängig von der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität. Zusätzlich wurde die Erfassung der UE von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) überprüft, das regelmäßig die anfallenden Daten aus der laufenden klinischen Studie monitorierte. Für diese Studie wurde das DMC aus anerkannten Experten auf dem Gebiet der klinischen Versorgung und Forschung im Bereich Hämophilie zusammengesetzt, die derzeit keine eigenen Probanden rekrutieren (32).

Folglich erfolgt die Einschätzung zum Vorliegen eines UE nach objektiven Kriterien und das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen. Gleiches gilt für SUE, Studienabbruch aufgrund von UE und schwere UE.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	49	49
Anzahl der Patienten mit UE		
n (%)	42 (86%)	44 (90%)
OR	0,682	
95 %-KI	[0,211; 2,209]	
p-Wert	0,5377	
Anzahl der Patienten mit SUE		
n (%)	1 (2%)	8 (9%)
OR	0,104	
95 %-KI	[0; 0,696]	
p-Wert	0,0143	
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen		
n (%)	0 (0%)	1 (2%)
OR	0	
95 %-KI	0,3148	
p-Wert	[0; 18,999]	
Anzahl der Patienten mit schweren UE		
n (%)	4 (8%)	8 (16%)
OR	0,456	
95 %-KI	[0,135; 1,543]	
p-Wert	0,2177	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X ² -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.		
Quelle: (30)		

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten ($\geq 10\%$) mit UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2		rADAMTS13 vs. SoC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	rADAMTS13	SoC	
N	49	49	OR
Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	25 (51%)	22 (45%)	1,278 [0,580; 2,813] 0,5441
COVID-19 (PT)	5 (10%)	3 (6%)	1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Nasopharyngitis (PT)	7 (14%)	6 (12%)	1,194 [0,386; 3,688] 0,7659
Infektion der oberen Atemwege (PT)	6 (12%)	3 (6%)	2,139 [0,546; 8,295] 0,2940
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	9 (18%)	12 (24%)	0,693 [0,267; 1,802] 0,4602
Thrombozytopenie (PT)	5 (10%)	9 (18%)	0,505 [0,163; 1,570] 0,2482
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	1 (2%)	5 (10%)	0,183 [0; 1,250] 0,0919
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	6 (12%)	4 (8%)	1,569 [0,441; 5,550] 0,5045
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	18 (37%)	14 (29%)	1,451 [0,626; 3,363] 0,3889
Kopfschmerzen (PT)	13 (27%)	11 (22%)	1,247 [0,502; 3,093] 0,6385
Migräne (PT)	6 (12%)	2 (4%)	3,279 [0,648; 24,415] 0,1400

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

281102	Periode 1 + 2		rADAMTS13 vs. SoC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	rADAMTS13	SoC	
N	49	49	OR
Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT			
Gefäßerkrankungen (SOC)	7 (14%)	4 (8%)	1,875 [0,541; 6,440] 0,3370
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	12 (24%)	9 (18%)	1,441 [0,554; 3,737] 0,4602
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	18 (37%)	16 (33%)	1,197 [0,524; 2,733] 0,6712
Abdominalschmerz (PT)	4 (8%)	6 (12%)	0,637 [0,180; 2,265] 0,5045
Diarrhö (PT)	7 (14%)	2 (4%)	3,916 [0,810; 28,457] 0,0803
Übelkeit (PT)	5 (10%)	3 (6%)	1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Erbrechen (PT)	5 (10%)	6 (12%)	0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	7 (14%)	12 (24%)	0,513 [0,188; 1,408] 0,2014
Pruritus (PT)	2 (4%)	5 (10%)	0,374 [0; 1,780] 0,2393
Urtikaria (PT)	0 (0%)	7 (14%)	0,000 [0; 0,488] 0,0060
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	7 (14%)	10 (20%)	0,650 [0,232; 1,826] 0,4235

281102	Periode 1 + 2		rADAMTS13 vs. SoC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	rADAMTS13	SoC	
N	49	49	OR
Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	11 (22%)	14 (29%)	0,723 [0,294; 1,780] 0,4869
Ermüdung (PT)	2 (4%)	7 (14%)	0,255 [0; 1,156] 0,0803
Untersuchungen (SOC)	5 (10%)	6 (12%)	0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	6 (12%)	11 (22%)	0,482 [0,168; 1,387] 0,1822
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X ² -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR. Quelle: (30)			

Die Anzahl an **Patienten mit UE** unterscheidet sich kaum zwischen den beiden Behandlungsarmen und es kann kein statistisch signifikanter Effekt beobachtet werden (OR: 0,682 [0,211; 2,209], p= 0,5377). Der gemessene Unterschied bei Patienten mit UE reicht nicht für den Nachweis eines systematischen Gruppenunterschiedes aus.

Im Detail zeigt sich in der Analyse der Patienten mit UE nach SOC und PT, ein Vorteil für rADAMTS13 in dem PT *Urtikaria* im Vergleich zur SoC (OR: 0, [0; 0,488], p= 0,006). Diese UE ist bei der Anwendung von SoC (insbesondere FFP, S-/D-Plasma) bekannt und stellt einen Nachteil in der Behandlung mit diesen dar (25, 33-35).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT (ergänzende Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	49	49
Anzahl der Patienten SUE nach SOC und PT, n (%)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0 (0%)	2 (4%)
Thrombozytopenie (PT)	0 (0%)	2 (4%)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	0 (0%)	1 (2%)
Jahreszeitbedingte Allergie (PT)	0 (0%)	1 (2%)
Endokrine Erkrankungen (SOC)	1 (2%)	0 (0%)
Hyperthyreose (PT)	1 (2%)	0 (0%)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0 (0%)	1 (2%)
Kopfschmerzen (PT)	0 (0%)	1 (2%)
Herzerkrankungen (SOC)	1 (2%)	0 (0%)
Tachykardie (PT)	1 (2%)	0 (0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0 (0%)	1 (2%)
Sinus Disorder (PT)	0 (0%)	1 (2%)

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	49	49
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0 (0%)	1 (2%)
Fieber (PT)	0 (0%)	1 (2%)
Untersuchungen (SOC)	0 (0%)	1 (2%)
Thrombozytenzahl vermindert (PT)	0 (0%)	1 (2%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0 (0%)	1 (2%)
Verkehrsunfall (PT)	0 (0%)	1 (2%)
Schulterbruch (PT)	0 (0%)	1 (2%)
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Unter keiner Behandlung traten SUE von mindestens 5 % auf SOC und PT- Ebene auf. Quelle: (30)</p>		

Die **Anzahl der Patienten mit SUE** fällt deutlich geringer aus unter rADAMTS13-Behandlung im Vergleich zur SoC (1 vs. 8 Patienten). Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von rADAMTS13 (OR:0,104 [0; 0,696], p=0,0143). Beim Auftreten von SUE zeigt sich ein signifikanter Vorteil unter einer Therapie mit rADAMTS13 im Vergleich zu SoC.

Im Detail zeigt sich in der Analyse der Patienten mit SUE nach SOC und PT weder ein statistischer Vorteil noch Nachteil für rADAMTS13 im Vergleich zur SoC. Der Unterschied zwischen den Behandlungen wird hier zur Vollständigkeit deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	49	49
Anzahl der Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT, n (%)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0 (0%)	1 (2%)
Ausschlag (PT)	0 (0%)	1 (2%)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (30)		

Immunologische Reaktionen auf die Behandlung mit SoC (PBT) sind bei Patienten mit cTTP häufig und können zu Unterbrechungen der Therapie mit SoC (PBT) führen (25, 34, 35). Dies spiegelte sich auch in der Studie 281102 wider. Es wurden bei 8 Patienten spezifische Nebenwirkungen beobachtet: Bei 4 Patienten wurde die Therapie mit SoC (PBT) aufgrund von *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)* insbesondere *Urticaria und Pruritus (PT)* unterbrochen. Bei weiteren 2 Patienten führte eine *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)* bzw. eine *Allergische Transfusionsreaktion (PT)* zur Unterbrechung der Behandlung mit SoC (PBT). Ein Patient zeigte eine *Erkrankung des Immunsystems (SOC)/Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)*, während ein anderer Patient eine *Herzerkrankung (SOC)* mit *Tachykardie (PT)* aufgrund einer *Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)* aufwies und die Therapie mit SoC (PBT) unterbrechen musste (7).

In allen Fällen wurde die Behandlung unterbrochen, die Symptome mit Antihistaminika und Glukokortikoiden behandelt und nach Abklingen der Reaktion wurde die prophylaktische Behandlung mit SoC (PBT) fortgeführt.

Da für die Patienten, welche nach Nutzen-Risiko-Abwägung eine Therapie mit SoC (PBT) begonnen hatten, eine deutliche Therapieindikation besteht, ist ein vollständiger Abbruch der Therapie nur mit Inkaufnahme des Auftretens von Komplikationen möglich. Daher ist ein vollständiger Abbruch der Therapie selten umsetzbar, und die Nebenwirkungen werden wie zuvor beschrieben behandelt bzw. die Therapie unterbrochen, jedoch nicht komplett beendet. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen der Studie 281102 zu den Studienabbrüchen bzw. -unterbrechungen.

UE, die zum Studienabbruch führen, ließen sich ausschließlich bei einem Patienten unter SoC (PBT) und bei keinem Patienten unter rADAMTS13 beobachten (OR: 0 [0; 18,999], p=0,3148). Der Grund für den Studienabbruch des einen Patienten unter SoC (PBT) war auf

PT-Ebene ein *Ausschlag* am ganzen Körper nach der Behandlung mit SoC (PBT) (7). Dieses Ergebnis deckt sich mit Beispielen aus der klinischen Praxis (25, 33-35) und zeigt den Vorteil der rekombinanten ADAMTS13 Therapie auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen wird hier zur Vollständigkeit deskriptiv dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Anzahl der Patienten mit schweren UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 281102	Periode 1 + 2		rADAMTS13 vs. SoC Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	rADAMTS13	SoC	
N	49	49	OR
Patienten mit mindestens einem schweren UE nach SOC und PT			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	4 (8%)	5 (10%)	0,782 [0,212; 2,888] 0,7265
Kopfschmerzen (PT)	3 (6%)	4 (8%)	0,733 [0,173; 3,117] 0,6949
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X ² -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.			
Quelle: (30)			

Schwere UE traten bei halb so vielen Patienten unter rADAMTS13 (n=4) auf im Vergleich zum SoC (n=8). Ein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Armen lässt sich nicht ableiten (OR: 0,456 [0,135; 1,543], p=0,2177). Dennoch zeigt sich somit eine Tendenz zugunsten von rADAMTS13 bei schweren UE im Vergleich zu SoC. Auf SOC und PT-Ebene machten Erkrankungen des Nervensystems bzw. Kopfschmerzen den Großteil der aufgetretenen schweren UE aus (>5%). Das Auftreten von *Kopfschmerzen* trat in beiden Behandlungsarmen in annähernd gleichem Maße auf (OR: 0,733 [0,173; 3,117], p= 0,6949). Der gemessene Unterschied ist statistisch nicht signifikant und reicht nicht für den Nachweis eines systematischen Gruppenunterschiedes aus.

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 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-62 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 4-62: 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>
Nicht zutreffend						
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.

Nicht zutreffend.

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	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen ^d
281102; TAK-755-281102	(7)	(26-29)	(6, 30)

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 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-64: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-66: 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
Nicht zutreffend.						

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 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Nicht zutreffend.	

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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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 4-68: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
	Nicht zutreffend.			

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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

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.

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von rADAMTS13 in der vorliegenden Indikation wird anhand der multizentrischen, Phase-3-Cross-over, randomisierten, offenen Studie 281102 der Evidenzstufe Ib ermittelt (4).

Die randomisierte, kontrollierte klinische Studie der Phase 3 beinhaltet einen direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 mit PBT (SoC) (FFP, S-/D-Plasma, FVIII-Produkte). Die interne Validität der Studie wird durch eine Intent-to-Treat-Analyse gewährleistet. Durch dieses Vorgehen kann eine Verzerrung auf Studienebene weitestgehend ausgeschlossen werden. Obwohl das Studiendesign aufgrund der fehlenden Verblindung auf Patienten- und Untersucherebene ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist, ist dieses Vorgehen in der vorliegenden Therapiesituation unvermeidbar. Die individuelle Festlegung der Therapiemöglichkeiten durch den Prüfarzt basierend auf der Vortherapie der Patienten sowie die stark variierenden Applikationsvolumina machen eine Verblindung auf Untersucher- und Patientenebene technisch nicht umsetzbar. Das Cross-over Design wurde aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Herausforderungen bei der Rekrutierung geeigneter Patienten gewählt. Trotz des potenziellen Risikos für Verzerrungen wurde das Studiendesign von der EMA akzeptiert, was die Validität und Eignung der Studie bestätigt. Zudem erfolgte die Studiendurchführung in mehreren deutschen Zentren sowie in Ländern, die dem deutschen Versorgungskontext entsprechen (31). Die Studienpopulation ist darüber hinaus repräsentativ für die Population, die das Anwendungsgebiet für rADAMTS13 umfasst.

Es werden Endpunkte in den Kategorien *Morbidität* (akute cTTP-Ereignisse, subakute cTTP-Ereignisse, Thrombozytopenie, MAHA, Nierenfunktionsstörung, neurologische Symptome, Abdominalschmerzen) und *Sicherheit* (unerwünschte Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte subakute cTTP-Ereignisse, neurologische Symptome und Abdominalschmerzen als hoch eingeschätzt, während es für die übrigen Endpunkte als niedrig eingestuft wird.

Die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von rADAMTS13 im direkten Vergleich zu PBT (SoC) in der präsentierten Studie 281102 weisen somit grundsätzlich eine hohe Güte und Aussagekraft hinsichtlich der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität sowie Patientenrelevanz der Endpunkte auf.

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.

rADAMTS13 wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie 281102 quantifiziert.

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst den Einsatz von rADAMTS13 als Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). rADAMTS13 ist für alle Altersgruppen geeignet (1).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von rADAMTS13 basierend auf der Studie 281102 auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber PBT (SoC) gemäß AM-NutzenV erläutert. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des von der

EMA angeforderten, zweiten Datenschnitts vom 12.08.2023 dargestellt; für diese nicht prä-spezifizierte Interimsanalyse liegt kein CSR vor. Der vorherige, erste und prä-definierte Datenschnitt der ersten Interim-Analyse vom 12.08.2022 wird nicht separat dargestellt, da dieser im Vergleich den kürzeren Beobachtungszeitraum abbildet und somit keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bietet. Die Studie wurde zum 30.05.2024 abgeschlossen. Ein CSR lag für den finalen Datenschnitt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor. Jedoch war die Beobachtung von Periode 1 +2 für alle in der Prophylaxe-Kohorte eingeschlossenen Patienten bereits zum Zeitpunkt der EMA-geforderten Interimsanalyse vom 12.08.2023 abgeschlossen, sodass der finale Datenschnitt vom 30.05.2024 keine zusätzlichen Erkenntnisse gegenüber den in diesem Dossier präsentierten Daten (EMA-geforderte 2. Interim-Analyse vom 12.08.2023) für den vergleichenden Beobachtungszeitraum generiert (3).

Die vorgelegten klinischen Studiendaten der Studie 281102 umfassen mit der in der Studie definierten Prophylaxe-Kohorte alle eingeschlossenen Patienten: 4 von 5 Patienten aus der On-Demand-Kohorte gingen nach Auflösung des Ereignisses in die Prophylaxe-Kohorte über und wurden analog zu diesen behandelt, während der fünfte Patient die Studie nach der On-Demand-Therapie beendete. Zudem umfasste die Studie Patienten aller Altersgruppen. Vor diesem Hintergrund sind die vorgelegten Daten repräsentativ für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten.

Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse unter Einbezug von Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkten, sowie die Ableitung des Zusatznutzens findet sich in Tabelle 4-74.

Tabelle 4-74: Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie 281102 und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Mortalität		
Gesamtüberleben	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 0 (0%)	nicht berechenbar
Morbidität		
Akute cTTP-Ereignisse	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 1 (2%)	OR: 1 [0,025; 39,843] 1
Subakute cTTP-Ereignisse	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 6 (13%)	OR: 0,148 [0; 0,994] 0,0491
Thrombozytopenie	rADAMTS13: 13 (29%) SoC: 21 (47%)	OR: 0,464 [0,196; 1,1] 0,0820

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC	rADAMTS13 vs. SoC
	Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
MAHA	rADAMTS13: 8 (18%) SoC: 10 (22%)	OR: 0,757 [0,275; 2,088] 0,5982
Nierenfunktionsstörung	rADAMTS13: 5 (11%) SoC: 2 (4%)	OR: 2,688 [0,495; 20,754] 0,2377
Neurologische Symptome	rADAMTS13: 6 (13%) SoC: 7 (16%)	OR: 0,835 [0,268; 2,606] 0,7643
Abdominalschmerzen	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 5 (11%)	OR: 0,372 [0; 1,779] 0,2377
Glukokortikoidgabe	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 9 (20%)	0 [0; 0,355] 0,0016
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a		
Sicherheit		
UE	rADAMTS13: 42 (86%) SoC: 44 (90%)	OR: 0,682 [0,211; 2,209] 0,5377
SUE	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 8 (9%)	OR: 0,104 [0; 0,696] 0,0143
UE, die zum Studienabbruch führen	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 1 (2%)	OR: 0 [0; 18,999] 0,3148
Schwere UE	rADAMTS13: 4 (8%) SoC: 8 (16%)	OR: 0,456 [0,135; 1,543] 0,2177
Spezifische UE nach SOC und PT (SOC/PT)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 25 (51%) SoC: 22 (45%)	OR: 1,278 [0,580; 2,813] 0,5441
COVID-19 (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 3 (6%)	OR: 1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Nasopharyngitis (PT)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 6 (12%)	OR: 1,194 [0,386; 3,688] 0,7659

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Infektion der oberen Atemwege (PT)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 3 (6%)	OR: 2,139 [0,546; 8,295] 0,2940
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	rADAMTS13: 9 (18%) SoC: 12 (24%)	OR: 0,693 [0,267; 1,802] 0,4602
Thrombozytopenie (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 9 (18%)	OR: 0,505 [0,163; 1,570] 0,2482
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 5 (10%)	OR: 0,183 [0; 1,250] 0,0919
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 4 (8%)	OR: 1,569 [0,441; 5,550] 0,5045
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	rADAMTS13: 18 (37%) SoC: 14 (29%)	OR: 1,451 [0,626; 3,363] 0,3889
Kopfschmerzen (PT)	rADAMTS13: 13 (27%) SoC: 11 (22%)	OR: 1,247 [0,502; 3,093] 0,6385
Migräne (PT)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 2 (4%)	OR: 3,279 [0,648; 24,415] 0,1400
Gefäßerkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 4 (8%)	OR: 1,875 [0,541; 6,440] 0,3370
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	rADAMTS13: 12 (24%) SoC: 9 (18%)	OR: 1,441 [0,554; 3,737] 0,4602
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	rADAMTS13: 18 (37%) SoC: 16 (33%)	OR: 1,197 [0,524; 2,733] 0,6712
Abdominalschmerz (PT)	rADAMTS13: 4 (8%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,637 [0,180; 2,265] 0,5045
Diarrhö (PT)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 2 (4%)	OR: 3,916 [0,810; 28,457] 0,0803

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Übelkeit (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 3 (6%)	OR: 1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Erbrechen (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 12 (24%)	OR: 0,513 [0,188; 1,408] 0,2014
Pruritus (PT)	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 5 (10%)	OR: 0,374 [0; 1,780] 0,2393
Urtikaria (PT)	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 7 (14%)	OR: 0,000 [0; 0,488] 0,0060
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 10 (20%)	OR: 0,650 [0,232; 1,826] 0,4235
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	rADAMTS13: 11 (22%) SoC: 14 (29%)	OR: 0,723 [0,294; 1,780] 0,4869
Ermüdung (PT)	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 7 (14%)	OR: 0,255 [0; 1,156] 0,0803
Untersuchungen (SOC)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 11 (22%)	OR: 0,482 [0,168; 1,387] 0,1822
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a SF-36 v2, PedsQL und EQ-5D VAS wurden in der Studie 281102 erhoben. Diese Endpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70%) nicht für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen</p> <p>Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X²-Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.</p>		

Mortalität

Die **Gesamtmortalität** wurde als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache im Rahmen der Studie 281102 innerhalb der Sicherheitsendpunkte erhoben. Es traten unter beiden Behandlungen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Für die im Dossier dargestellten Morbiditätsendpunkte wurde jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis über den gesamten vergleichenden Studienzeitraum (Periode 1+2) dargestellt.

In der Studie 281102 sind **subakute cTTP-Ereignisse** operationalisiert als das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Ereignisse: Thrombozytopenie, MAHA und organspezifische Symptome, wobei analog zur klinischen Praxis mindestens Thrombozytopenie oder MAHA vorliegen musste (7). Ziel der Behandlung mit rADAMTS13 und PBT (SoC) ist unter anderem, subakute Ereignisse zu vermeiden, die schwerwiegende Folgen wie anhaltende Organschäden haben können (11, 14). Subakute Ereignisse können zu anhaltenden neurologischen, renalen und kardialen Organschäden führen. So können cTTP-Ereignisse zum Tod führen und die Lebensdauer deutlich reduzieren (10, 11). In der Studie trat ein subakutes Ereignis unter rADAMTS13 bei einem Patienten auf, während unter PBT (SoC) sechs Patienten betroffen waren. Somit bestand ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit rADAMTS13 (OR: 0,148, [0; 0,994], $p=0,0491$) (8, 30). Alle in der Studie 281102 erfassten subakuten Ereignisse waren von einer wahrnehmbaren Symptomatik u.a. Abdominalschmerzen, Fieber oder Kopfschmerzen begleitet (7). Analog zu akuten cTTP-Ereignissen, ist ein subakutes Ereignis, das eine Behandlung erfordert (18), als relevant für die Patienten zu betrachten (9).

Daraus ergibt sich ein patientenrelevanter **Zusatznutzen** im Hinblick auf den Endpunkt subakute Ereignisse, welcher vom Ausmaß **gering** ist.

Für die Endpunkte **Thrombozytopenie, MAHA, neurologische Symptome** und **Abdominalschmerzen** zeigen sich numerische Vorteile von rADAMTS13 im Vergleich zu PBT (SoC), die statistisch nicht signifikant sind. Ein numerischer Nachteil von rADAMTS13 im Vergleich zu PBT (SoC) lässt sich für den Endpunkt **Nierenfunktionsstörungen** feststellen, welche durch einen >1,5-fachen Anstieg des Kreatinins im Serum zur Baseline definiert ist. Der ermittelte Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant.

Akute cTTP-Ereignisse, die in der Studie 281102 als primärer Studienendpunkt untersucht wurden, haben schwerwiegende Folgen und ein hohes Mortalitätsrisiko. In der ITT-Population trat ein akutes Ereignis bei einem Patienten unter rADAMTS13 auf, wobei sich bei einem Patienten, im Laufe der Studie herausstellte, dass er eine erworbene Form der TTP (iTTP) aufwies und somit nicht vom vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst war. Unter Beachtung der definierten Studienpopulation, trat kein akutes Ereignis unter rADAMTS13 und eins unter Vergleich mit PBT (SoC) auf.

Unter der Behandlung mit PBT (SoC) erfolgte bei 9 Patienten eine **Glukokortikoidgabe** im Gegensatz zu keinem Patienten unter rADAMTS13. Somit bestand ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit rADAMTS13 (OR: 0, [0; 0,355], p=0,0016). Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen, die mit der regelmäßigen Behandlung mit Glukokortikoiden einhergehen (12), ist die Vermeidung einer systemischen Glukokortikoidgabe ein klinisch relevanter Vorteil der Behandlung mit rADAMTS13.

Im Hinblick auf den Endpunkt Glukokortikoidgabe ergibt sich ein patientenrelevanter **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß**.

Die statistisch signifikanten Vorteile von rADAMTS13 in dem Morbiditätsendpunkten **subakute cTTP-Ereignisse** und **Glukokortikoidgabe** begründen nach AMNutzenV einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie **Morbidität**.

Die in der Studie 281102 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität mittels **EQ-5D VAS**, **SF-36 v2** und **PedsQL** wurden aufgrund der geringen Rücklaufquote von unter 70% nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzen herangezogen (Tabelle 4-44, Tabelle 4-50, Tabelle 4-53).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse können zu einer Verkürzung der Lebenserwartung und Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und Patienten sowohl physisch als auch psychisch belasten. Die Verringerung von UE ist ein wichtiger Aspekt der therapiebedingten Morbidität und wird in der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (5, 6).

Die Analyse zu dem Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** zeigt keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungen mit rADAMTS13 und PBT (SoC) (OR: 0,682; [0,211; 2,209], p=0,5377). UE traten unter beiden Behandlungen bei vergleichbar vielen Patienten auf (rADAMTS13, n=42 vs. SoC, n=44).

In dem Sicherheitsendpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** erlitten signifikant weniger Patienten ein SUE unter rADAMTS13 im Vergleich zu PBT (SoC) (rADAMTS13, n=1 vs. SoC, n=8, OR: 0,104; [0; 0,696], p=0,0143). Der statistisch signifikante Vorteil von rADAMTS13 im Vergleich zu PBT (SoC) für das Auftreten von SUE entspricht gemäß AMNutzenV einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und begründet somit einen **erheblichen Zusatznutzen** (5).

Bei der Analyse **schwerer unerwünschter Ereignisse** zeigte sich ein numerischer Vorteil für rADAMTS13 mit 50% weniger Ereignissen im Vergleich zu PBT (SoC) (rADAMTS13, n=4 vs. SoC, n=8). **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen**, sind aufgrund ihrer Schwere und Auswirkung auf die Therapie direkt patientenrelevant insbesondere im Kontext einer cTTP-Behandlung. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für rADAMTS13 in Bezug auf UE, die zum Studienabbruch führen (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=1). Der Abbruch

wurde durch eine allergische Reaktion (PT: *Ausschlag*) verursacht, bei der sich der Ausschlag nach der FFP-Gabe wiederholt über den gesamten Körper des Patienten ausgebreitet hat (7).

Bei Betrachtung der UE im Detail zeigte sich für das unerwünschte Ereignis *Urtikaria* (PT) ein signifikanter Vorteil für rADAMTS13 gegenüber PBT (SoC) (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=7), der einen Zusatznutzen vom Ausmaß **beträchtlich** begründet. Unter Patienten, die in der Studie mit PBT (SoC) behandelt wurden, traten bei acht Patienten (vs. 0 unter rADAMTS13) immunologische Reaktionen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die zu einer Unterbrechung der Therapie und einer Behandlung mit Antihistaminika und Glukokortikoiden führten. Folgende spezifische Nebenwirkungen wurden bei diesen beobachtet: *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)/ Urticaria und Pruritus (PT)* (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=4), *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)/ Allergische Transfusionsreaktion (PT)* (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=2), *Erkrankung des Immunsystems (SOC)/Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)* (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=1), *Herzerkrankung (SOC)/Tachykardie (PT)* aufgrund einer *Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)* (rADAMTS13, n=0, SoC, n=1) (7). Da bei Vorliegen einer cTTP eine Therapie zwingend indiziert ist und ein Therapieabbruch mit einem hohen Risiko für lebensbedrohliche Folgeereignisse verbunden wäre, wurden diese Nebenwirkungen in der bisherigen klinischen Praxis in Kauf genommen, entsprechend therapiert und die Behandlung trotzdem weitergeführt. Daher ist es nachvollziehbar, dass nur ein Patient unter PBT (SoC) die Therapie in der Studie 281102 gänzlich abgebrochen hat.

Insgesamt bestätigen die UE und Therapieunterbrechungen das erhöhte Risiko für immunologische Reaktionen nach PBT (SoC), die sich mit zahlreichen Angaben in der Literatur decken (22-25). Diese UE können zu Therapieunterbrechungen und einer Verringerung der Lebensqualität führen, was besonders für die langfristige Behandlung von cTTP-Patienten relevant ist, da eine kontinuierliche und verträgliche Therapie entscheidend für den Erfolg ist. Unverträglichkeiten sind ein wichtiger Sicherheitsaspekt bei Therapien mit plasmabasierten Produkten und können die optimale Behandlung einschränken. Bemerkenswert ist im Rahmen der Studie 281102, dass trotz der geringen Patientenzahl und der Einbeziehung von Patienten, die schon zuvor mit PBT (SoC) therapiert worden sind, allergische Reaktionen in relevanter Häufigkeit detektiert werden können.

In Bezug auf die Sicherheit bietet die Therapie mit rADAMTS13 für die Patienten einen Zusatznutzen im Vergleich zur PBT (SoC), indem sie das Risiko für SUE im Allgemeinen und allergische Reaktionen im Speziellen reduziert.

Insgesamt lässt sich für rADAMTS13 gemäß AMNutzenV eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen ableiten, was somit einen **erheblichen Zusatznutzen für die Kategorie Sicherheit** begründet (5).

Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13

Die cTTP ist eine äußerst seltene Erkrankung, die unbehandelt rasch zum Tode führen kann und selbst unter Behandlung langfristige Schäden verursacht (13-15). Bisherige Therapieoptionen mit plasmabasierten Therapien (PBT, SoC) sind nicht auf den spezifischen Enzymmangel von ADAMTS13 standardisiert, was zu Unsicherheiten in der korrekten Dosierung und einer hohen Variabilität von ADAMTS13-Konzentrationen in den Präparaten führt (36, 37). Der Einsatz von plasmabasierten Therapien führt zu ADAMTS13-Konzentrationen, die häufig nicht ausreichen, um die Spiegel von ADAMTS13 ausreichend zu erhöhen und so Rückfälle und schwere Morbidität zu vermeiden (10, 21, 38).

Unter der PBT (SoC) ist die Verabreichung hoher Plasmavolumina notwendig, was eine körperliche Belastung für die Patienten darstellt und zeitaufwändig ist (34, 37, 39). Die Volumenbelastung ist besonders belastend für Patienten mit Herz- und Nierenvorschädigung, die häufig als Komorbidität im Indikationsgebiet auftreten. Zudem treten unter PBT (SoC) unerwünschte Ereignisse auf, die vermehrt auf immunologische Reaktionen zurückzuführen sind. In einer Studie wurde gezeigt, dass 78% der Patienten bei langfristiger Behandlung mit PBT (SoC) von diesen unerwünschten Ereignissen betroffen sind. Zur Minimierung dieser Ereignisse erhalten viele Patienten eine Prämedikation mit Glukokortikoiden oder Antihistaminika (25). Dies konnte auch in der Studie 281102 beobachtet werden, wo es unter PBT (SoC) deutlich häufiger zu immunologischen Reaktionen und den Einsatz von Glukokortikoiden kam (7, 30).

Ein weiteres Problem der PBT (SoC) ist das erhöhte Risiko für infektiöse Komplikationen, die trotz diverser Kontrollmaßnahmen nicht komplett ausgeschlossen werden können (13, 25). Die Verfügbarkeit der PBT (SoC) ist zudem stark von Plasmaspenden abhängig, was die Kontinuität der Behandlung beeinträchtigen kann. Die prophylaktische Behandlung mit PBT (SoC) ist sehr zeitaufwändig durch die notwendigen großen Volumina, die verabreicht werden müssen, und die Überwachung der Patienten aufgrund potenzieller Unverträglichkeiten bis hin zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (33).

Die Therapie mit rADAMTS13 stellt eine überlegene Alternative zu der PBT (SoC) dar. Sie ermöglicht eine kontrollierte und standardisierte Erreichung des benötigten ADAMTS13 mit geringem Volumeneinsatz (6). Die Therapie kann unter ärztlicher Einweisung auch zu Hause vom Patienten selbst durchgeführt werden, was die regelmäßige Behandlung vereinfacht, und die Lebensqualität der Patienten verbessern kann. Darüber hinaus weist rADAMTS13 im Vergleich zu Plasma Vorteile auf in Bezug auf infektiöse Risiken, ist unabhängig von Plasmaspenden und ermöglicht eine schnelle Behandlung in wenigen Minuten.

Diese Vorteile werden durch die klinischen Ergebnisse der Studie 281102 untermauert. Trotz der Herausforderungen, die mit der Erforschung einer ultra-seltenen Erkrankung verbunden sind, zeigen die Ergebnisse der vergleichenden Studie die Vorteile der Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13. Die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen durch die Europäische Arzneimittel-Agentur unterstreicht die Bedeutung und den hohen medizinischen Bedarf dieser Therapieoption für die Versorgung von Patienten mit cTTP.

rADAMTS13 zeigt eine statistisch signifikante Reduktion von subakuten cTTP-Ereignissen im Sinne eines Zusatznutzens von geringem Ausmaß, sowie eine statistisch signifikante Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Sinne eines Zusatznutzens vom Ausmaß erheblich, welches gleichzeitig mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Glukokortikoidgabe in beträchtlichem Ausmaß einhergeht. Zusammenfassend bestätigen die vorgelegten Daten eine nachhaltige und bisher unerreichte Verbesserung des therapeutischen Nutzens im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie. Hervorzuheben ist, dass in der Studie 281102 bedeutende klinische Effekte trotz des sich schwer in einer RCT abbildbaren über Jahrzehnte entwickelnden natürlichen Krankheitsverlaufs statistisch nachgewiesen werden konnten, obwohl die Studie vor dem erwähnten Hintergrund nicht für den Nachweis einer Überlegenheit gepowert war. Angesichts der ultra-seltenen Erkrankung und der heterogenen Patientenpopulation ist das Cross-Over-Design der RCT angemessen. Diese Einschätzung wird von der EMA bestätigt, da alternative Studiendesigns aufgrund der geringen Patientenzahl und der spezifischen Krankheitsmerkmale nicht praktikabel sind. Das Hauptziel der cTTP-Therapie besteht darin, akute und subakute Ereignisse von cTTP zu vermeiden und somit langfristig die Prognose und Lebensqualität der Patienten zu verbessern. In der Behandlung von cTTP besteht ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine gezielte ADAMTS13 Enzymersatztherapie, der durch rADAMTS13 erfüllt wird. Diese ermöglicht eine ADAMTS13-Enzymsubstitution bis zum erforderlichen Titer und bietet Vorteile in der Wirksamkeit und Sicherheit. In den Studien kam es zu keinen Therapieabbrüchen unter rADAMTS13 aufgrund von UE und zu keinen immunologischen Reaktionen gegen rADAMTS13 im Vergleich zur SoC. Das gute Verträglichkeitsprofil von rADAMTS13, zusammen mit einer wenig zeitaufwendigen Verabreichung, führt insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei bestätigter Wirksamkeit.

Trotz der niedrigen Patientenzahl und der damit verbundenen Unsicherheiten im Studiendesign zeigt die Studie 281102 klinische Effekte bis zu erheblichem Ausmaß. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und aufgrund dessen, dass ein Therapieziel insbesondere die Vermeidung von Langzeitkomplikationen darstellt, ist das genaue Ausmaß des Zusatznutzen nicht abschließend zu quantifizieren. Daher wird der Zusatznutzen von rADAMTS13 als nicht quantifizierbar eingestuft, obwohl die gezeigten klinischen Effekte deutlich den klinischen Zusatznutzen bestätigen. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des Therapieziels ergibt sich ein signifikanter Mehrwert für die betroffenen Patienten durch die Behandlung mit rADAMTS13.

Die Studie 281102 ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen, hat jedoch aufgrund ihres offenen Designs ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der Nachweise wird deshalb entsprechend der AMNutzenV und G-BA Verfahrensordnung als Anhaltspunkt eingestuft.

Insgesamt ergibt sich für rADAMTS13 nach AMNutzenV ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der vor dem Hintergrund der Datenlage nicht abschließend quantifizierbar, jedoch mindestens beträchtlich ist.**

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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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 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

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.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.
2. Agency EM. EU/3/08/588 - orphan designation for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. 2008.
3. Agency EM. Assessment Report - Adzynma: International non-proprietary name: rADAMTS13. Procedure No. EMEA/H/C/006198/0000. 2024.
4. (G-BA) GB. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19.02.2024, in Kraft getreten am 20.02.2024. 2024.
5. (BMJ) BdJ. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB

V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19.7.2023 I Nr. 197 <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> geändert worden ist. 2023.

6. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2024;390(17):1584-96.
7. Takeda G. Interim Clinical Study Report- TAK-755-281102. A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2 period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP]). 2023.
8. (IQWiG) IfQuWiG. Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023.
9. G-BA. G-BA Beratung Finale Niederschrift Apadamtase alfa. 2023.
10. Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv. 2022;6(3):750-9.
11. Coppo P, Scully M, Kremer Hovinga JA, Jose Aragon M, Patwari P, Wang LT, et al. Clinical Outcomes of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Multinational Chart Review Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):4006-.
12. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, Petri M. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000066.

13. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15.
14. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1653-62.
15. Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137(25):3563-75.
16. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher*. 2023;38(2):77-278.
17. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *Cmaj*. 2017;189(4):E153-e9.
18. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133(15):1644-51.
19. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol*. 2017;106(1):3-15.
20. Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, de Zeeuw D. Is doubling of serum creatinine a valid clinical 'hard' endpoint in clinical nephrology trials? *Nephron Clin Pract*. 2011;119(3):c195-9; discussion c9.
21. Borogovac A, Tarasco E, Kremer Hovinga Strebel JA, Friedman KD, Asch AS, Vesely SK, et al. Prevalence of Stroke and Cognitive Impairment in Patients with Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1008-.
22. G-BA. 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 – Reslizumab. 2017.
23. G-BA. 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 - Belimumab. 2012.
24. Agency EM. Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016;EMA/CHMP/ICH/135/1995.
25. Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol*. 2021;194(2):444-52.
26. Registereintrag - ClinicalTrials.gov. A Study of BAX 930 in Children, Teenagers, and Adults Born With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) - Nct03393975. 2017.
27. Registereintrag - EU-CTR. A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2-period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP]) - 2017-000858-18. 2017.

28. Registereintrag - ICTRP. A Study of BAX 930 in Children, Teenagers, and Adults Born With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) - Nct03393975. 2017.
29. Registereintrag - ICTRP. A Phase 3, randomized, controlled study in the treatment of severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, with BAX 930 - Euctr2017-000858-18-Gb. 2017.
30. Takeda G. Quelldokument Analysen Studie 281102- Nutzendossier rADAMTS13. 2024.
31. Bommer MW-G, Manuela; Bohl, Stephan; Kuchenbauer, Florian. Differenzialdiagnose und Therapie thrombotischer Mikroangiopathien. Deutsches Ärzteblatt. 2018.
32. Takeda G. Clinical Study Protocol - Product BAX 930 (rADAMTS13). 2017.
33. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. J Clin Med. 2023;12(10).
34. Reutter JC, Sanders KF, Brecher ME, Jones HG, Bandarenko N. Incidence of allergic reactions with fresh frozen plasma or cryo-supernatant plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher. 2001;16(3):134-8.
35. MacLennan S, Barbara JA. Risks and side effects of therapy with plasma and plasma fractions. Best Pract Res Clin Haematol. 2006;19(1):169-89.
36. Kovarova P, Hrdlickova R, Blahutova S, Cermakova Z. ADAMTS13 kinetics after therapeutic plasma exchange and plasma infusion in patients with Upshaw-Schulman syndrome. J Clin Apher. 2019;34(1):13-20.
37. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;130(19):2055-63.
38. Schraner M, Tarasco E, Stalder O, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. Value of Prophylactic Plasma Treatment and Incidence of Acute Episodes in Patients Enrolled in the International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. Blood. 2023;142(Supplement 1):691-.
39. Magee G, Zbrozek A. Fluid overload is associated with increases in length of stay and hospital costs: pooled analysis of data from more than 600 US hospitals. Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:289-96.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"TAK755"[Title/Abstract] OR "TAK-755"[Title/Abstract] OR "TAK 755"[Title/Abstract] OR "BAX930"[Title/Abstract] OR "BAX-930"[Title/Abstract] OR "BAX 930"[Title/Abstract] OR "SHP655"[Title/Abstract] OR "SHP-655"[Title/Abstract] OR "SHP 655"[Title/Abstract]	4
#2	"rADAMTS13"[Title/Abstract] OR "recombinant ADAMTS13"[Title/Abstract] OR "rhADAMTS13"[Title/Abstract] OR "recombinant human ADAMTS13"[Title/Abstract]	169
#3	"apadamtase alfa"[Title/Abstract] OR "cinaxadamtase alfa"[Title/Abstract]	1
#4	#1 OR #2 OR #3	171

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"TAK755":ti,ab,kw OR "TAK-755":ti,ab,kw OR "TAK 755":ti,ab,kw OR "BAX930":ti,ab,kw OR "BAX-930":ti,ab,kw OR "BAX 930":ti,ab,kw OR "SHP655":ti,ab,kw OR "SHP-655":ti,ab,kw OR "SHP 655":ti,ab,kw	16
#2	"rADAMTS13":ti,ab,kw OR "recombinant ADAMTS13":ti,ab,kw OR "rhADAMTS13":ti,ab,kw OR "recombinant human ADAMTS13":ti,ab,kw	17
#3	"apadamtase alfa":ti,ab,kw OR "cinaxadamtase alfa":ti,ab,kw	3
#4	#1 OR #2 OR #3	20

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	20
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	15.07.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'TAK755':ti,ab,kw OR 'TAK-755':ti,ab,kw OR 'TAK755':ti,ab,kw OR 'BAX930':ti,ab,kw OR 'BAX-930':ti,ab,kw OR 'BAX 930':ti,ab,kw OR 'SHP655':ti,ab,kw OR 'SHP-655':ti,ab,kw OR 'SHP655':ti,ab,kw	33
#2	'rADAMTS13':ti,ab,kw OR 'recombinant ADAMTS13':ti,ab,kw OR 'rhADAMTS13':ti,ab,kw OR 'rhuADAMTS13':ti,ab,kw OR 'recombinant human ADAMTS13':ti,ab,kw	402
#3	'apadamtase alfa'/exp OR 'apadamtase alfa':ti,ab,kw OR 'cinaxadamtase alfa'/exp OR 'cinaxadamtase alfa':ti,ab,kw	31
#4	#1 OR #2 OR #3	417

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.07.2024
Suchstrategie	Intervention: "TAK755" OR "TAK-755" OR "TAK 755" OR "BAX930" OR "BAX-930" OR "BAX 930" OR "SHP655" OR "SHP-655" OR "SHP 655" OR "rADAMTS13" OR "recombinant ADAMTS13" OR "rhADAMTS13" OR "rhuADAMTS13" OR "recombinant human ADAMTS13" OR "apadamtase alfa" OR "cinaxadamtase alfa" Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	6

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.07.2024
Suchstrategie	"TAK755" OR "TAK-755" OR "TAK 755" OR "BAX930" OR "BAX-930" OR "BAX 930" OR "SHP655" OR "SHP-655" OR "SHP 655" OR "rADAMTS13" OR "recombinant ADAMTS13" OR "rhADAMTS13" OR "rhuADAMTS13" OR "recombinant human ADAMTS13" OR "apadamtase alfa" OR "cinaxadamtase alfa"
Treffer	5

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	15.07.2024
Suchstrategie	"TAK755" OR "TAK-755" OR "TAK 755" OR "BAX930" OR "BAX-930" OR "BAX 930" OR "SHP655" OR "SHP-655" OR "SHP 655" OR "rADAMTS13" OR "recombinant ADAMTS13" OR "rhADAMTS13" OR "rhADAMTS13" OR "recombinant human ADAMTS13" OR "apadamtase alfa" OR "cinaxadamtase alfa"
Treffer	33 Einträge für 12 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Nr	Zitat	Ausschlussgrund
1	Euctr, E.S., A Phase 3, randomized, controlled study of severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, with Bax 930. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000858-18-ES , 2017.	Duplikat zur Registersuche EUCTR2017-000858-18 (27)
2	Nct, A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Prophylactic and On-demand Treatment of cTTP With BAX 930 (rADAMTS13). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03393975 , 2018.	Duplikat zur Registersuche NCT03393975 (26)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

ClinicalTrials.gov (CT)					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Prüfkriterium
1	NCT02216084	BAX930 (rADAMTS13): A Phase 1 Prospective, Uncontrolled, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)	2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02216084	A5 - Studiendesign
2	NCT03393975	A Phase 3, Prospective, Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, 2 Period Crossover Study With a Single Arm Continuation Evaluating the Safety And Efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the Prophylactic And On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura [hTTP])	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03393975	eingeschlossen
3	NCT03997760	A Phase 1 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Ascending Dose, Safety and PK/PD Study of SHP655 (rADAMTS13) in Sickle Cell Disease at Baseline Health	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03997760	A1 – Patientenpopulation
4	NCT03922308	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP) to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of rADAMTS-13 (SHP655) Administered in Addition to Standard Of Care (SoC) Treatment	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03922308	A1 – Patientenpopulation
5	NCT05714969	A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of Safety and Efficacy of TAK-755 (rADAMTS13) With Minimal to No Plasma Exchange (PEX) in the Treatment of Immune-	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05714969	A1 – Patientenpopulation

ClinicalTrials.gov (CT)					
Nr	ID	Titel	Jahr	URL	Prüfkriterium
		mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP)			
6	NCT04683003	A Phase 3b, Prospective, Open-label, Multicenter, Single Treatment Arm, Continuation Study of the Safety and Efficacy of TAK-755 (rADAMTS13, Also Known as BAX 930/SHP655) in the Prophylactic and On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome, or Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04683003	A5 – Studien-design

EU-CTR					
Nr	ID	Titel	Jahr	URL	Prüfkriterium
1	2012-003221-19	BAX 930 (rADAMTS13) A PHASE 1 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION STUDY EVALUATING THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS IN HEREDITARY TTP (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA)	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euudract_number:2012-003221-19	A5 - Studiendesign
2	2017-000858-18	A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2-period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP])	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euudract_number:2017-000858-18	eingeschlossen
3	2018-003775-35	A Phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP) to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of rADAMTS-13 (SHP655) administered in addition to standard of care (SoC) treatment	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euudract_number:2018-003775-35	A1 – Patienten-population

EU-CTR					
Nr	ID	Titel	Jahr	URL	Prüfkriterium
4	2020-003348-10	A Phase 3b, prospective, open-label, multicenter, single treatment arm, continuation study of the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS-13, also known as BAX 930/SHP655) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP; Upshaw Schulman Syndrome, or hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003348-10	A5 - Studiendesign
5	2022-001940-36	A Phase 2b, multicenter, randomized, double-blind study of safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13) with minimal to no plasma exchange (PEX) in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP)	2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001940-36	A1 – Patientenpopulation

ICTRP					
Nr	ID	Titel	Jahr	URL	Prüfkriterium
1	Euctr2012-003221-19-At	Phase 1 clinical study to assess safety of single infusions of rADAMTS13 (BAX930) in humans and to evaluate distribution and elimination of rADAMTS13 (BAX930) from the human body after administration at 3 different dose levels in patients diagnosed with severe hereditary TTP		2012	A5 - Studiendesign
2	Euctr2017-000858-18-Gb	A Phase 3, randomized, controlled study in the treatment of severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, with BAX 930.	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000858-18	eingeschlossen
3	Euctr2020-003348-10-Gb	A continuation study to evaluate the prophylactic and on demand treatment of congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP) with the drug TAK-755 (rADAMTS-13, also known as BAX 930/SHP655)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003348-10	A5 - Studiendesign
4	Nct03997760	A Study of SHP655 (rADAMTS13) in Sickle Cell Disease	2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03997760	A1 – Patientenpopulation
5	Nct03922308	Study of rADAMTS-13 (SHP655) in the Treatment of Participants With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (aTTP)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922308	A1 – Patientenpopulation

ICTRP					
Nr	ID	Titel	Jahr	URL	Prüfkriterium
6	Nct02216084	Phase 1 Dose Escalation, Single Dose Study to Assess Safety and Pharmacokinetics of BAX930 in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02216084	A5 - Studiendesign
7	Nct03393975	A Study of BAX 930 in Children, Teenagers, and Adults Born With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03393975	eingeschlossen
8	Nct05770219	Expanded Access Program of TAK-755 for Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP)	2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05770219	A5 - Studiendesign
9	Nct06441578	A Survey of Recombinant ADAMTS13 in Participants With Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06441578	A5 - Studiendesign
10	Euctr2022-001940-36-Es	A Phase 2b study of TAK-755 (rADAMTS13) with minimal to no PEX in the treatment of patients with iTTP	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001940-36	A1 – Patientenpopulation
11	Euctr2022-001940-36-Gr	A Phase 2b study of TAK-755 (rADAMTS13) with minimal to no PEX in the treatment of patients with iTTP	2023	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001940-36	A1 – Patientenpopulation
12	JPRN-jRCT2031220348	A Phase 3b, prospective, open-label, multicenter, single treatment arm, continuation study of the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS-13, also known as BAX 930/SHP655) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome, or hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura)	2022	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220348	A5 - Studiendesign

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 281102

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel</p> <p>Bestimmung der Häufigkeit von akuten TTP-Ereignissen bei Patienten mit schwerer cTTP, die entweder eine Standardbehandlung (SoC) oder rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten.</p> <p>Sekundäre Ziele</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von rADAMTS13 bei der Behandlung akuter TTP-Ereignisse durch Messung der Anzahl der Ereignisse, die auf die Behandlung ansprechen und Zeit bis zur Auflösung akuter TTP-Ereignisse sowohl in der prophylaktischen als auch in der On-demand-Kohorte. • Bewertung der Häufigkeit isolierter TTP-Manifestationen, einschließlich Thrombozytopenie, MAHA, Nierenfunktionsstörungen, neurologischer Anzeichen und Symptome sowie Bauchschmerzen in der prophylaktischen Kohorte. • Bewertung der Häufigkeit von Dosisanpassungen und zusätzlichen Dosen für jede Behandlung in der prophylaktischen Kohorte. <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von rADAMTS13 durch Beurteilung von damit verbundenen unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) sowohl in der prophylaktischen als auch in der On-demand-Kohorte. • Beurteilung der Immunogenität von rADAMTS13 durch Messung der Häufigkeit von bindenden und hemmenden Antikörpern gegen ADAMTS13, sowohl in der prophylaktischen als auch in der On-demand-Kohorte. <p><u>Pharmakokinetik/Pharmakodynamik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-I: Charakterisierung der Baseline Pharmakokinetik (PK) der ADAMTS13-Aktivität nach Verabreichung von rADAMTS13 (ORT) oder rADAMTS13 (SIN) und Standardbehandlung (SoC) vor dem ersten Behandlungszeitraum (Periode 1). • PK-II: Beurteilung der Vergleichbarkeit der PK zwischen rADAMTS13 (SIN) und rADAMTS13 (ORT) bei Patienten, die rADAMTS13 (ORT) in PK-I erhalten haben. • PK-III: Beurteilung, ob aufgrund langfristiger Exposition gegenüber rADAMTS13 (SIN) zeitabhängige PK-Veränderungen am Ende des dritten Behandlungszeitraums auftreten. • Beurteilung des vWF:Antigen (VWF:Ag)- und der vWF:Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (RCo), sowohl zu Beginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als auch nach Infusion von SoC und der rADAMTS13 Behandlung während der ersten PK-Begutachtung in der prophylaktischen Kohorte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der ADAMTS13-Aktivität (ADAMTS13-Spiegel vor der Infusion) und ausgewählter vWF-Parameter vor jeder PK-Infusion von SoC oder rADAMTS13 in der prophylaktischen Kohorte. • Beurteilung der Auswirkungen der Immunogenität auf das PK-Profil von ADAMTS13. <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nutzung von Gesundheitsressourcen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Zufriedenheit mit der Behandlung und der Nutzung von Gesundheitsressourcen in jedem Behandlungszeitraum sowohl in der prophylaktischen als auch in der On-demand-Kohorte. <p>Exploratorische Ziele</p> <p>Die Bewertung der Häufigkeit von subakuten TTP-Ereignissen bei Patienten, die in dem jeweiligen Studienzeitraum die entsprechende prophylaktische Behandlung erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung des Zusammenhangs zwischen den Aktivitätsniveaus von ADAMTS13 (gemessen und/oder geschätzt aus PK-Parametern) und dem Zeitpunkt des Auftretens akuter TTP-Ereignisse, subakuter TTP-Ereignisse und einer Kombination von TTP-Manifestationen in der prophylaktischen Gruppe. • Die Bewertung von Verschiebungen in Biomarkern für Organschäden, einschließlich Troponin T (kardiales Troponin T [cTnT]) und I (cTnI) (Herz), Kreatin-Kinase-myokardialer Band (CK-MB) (Herz), neuronenspezifische Enolase (NSE) (Gehirn), S100-Kalzium-bindendes Protein B (S100B) (Gehirn) und Serumkreatinin (Niere), während der routinemäßigen Prophylaxe mit der SoC-Behandlung und rADAMTS13, sowie während akuter TTP-Ereignisse in der prophylaktischen Kohorte. • Die Charakterisierung des PK-Profiles der ADAMTS13-Aktivität am Ende der Studie. • Die Bewertung zusätzlicher explorativer pharmakodynamischer (PD)-Biomarker, einschließlich, aber nicht beschränkt auf VWF-Multimer-Muster, ADAMTS13-vermittelte vWF-Spaltprodukte und Gerinnungsparameter, zu Beginn und nach Infusion von SoC und rADAMTS13.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell)	<p>Allokation: Randomisiert, 1:1 (rADAMTS13 : SoC)</p> <p>Verblindung: unverblindetes Studiendesign (open-label Studie)</p> <p>Design: Screening mit anschließender PK-Phase (PK-I) in der SoC und rADAMTS13 untersucht werden, danach direkter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Übergang in die Cross-over Phase mit zwei vergleichenden Studienperioden (Periode 1 und 2) von jeweils 6 Monaten mit anschließender einarmiger Periode von 6 Monaten, innerhalb der 3. Periode zwei weitere PK-Untersuchungen (PK-II und PK-III) für die Prophylaxe</p> <p>On-Demand werden Patienten 1:1 randomisiert und das akute cTTP-Ereignis behandelt, danach konnten geeignete Patienten in die Prophylaxe übergehen</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: 3</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll-Amendment 1, (15.03.2017), ersetzt Originalprotokoll vom 17.02.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung der Behandlungstage. <p>Protokoll-Amendment 2, (09.05.2017), ersetzt Amendment 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung des Einschlusses von Patienten in die Prophylaxe-Kohorte nach Beendigung der Studie in der On-Demand-Kohorte. Spezifikationen der PK-Parameter. <p>Protokoll-Amendment 3, Großbritannien (21.08.2017), ersetzt Amendment 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung in den Ausschlusskriterien, dass eine Kontraindikation gegenüber SoC zum Ausschluss aus der Studie führt. • Anpassung der Zeitpunkte für einen Schwangerschaftstest in den Einschlusskriterien. <p>Protokoll-Amendment 4, Großbritannien (11.04.2018), ersetzt Amendment 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da der Sponsor neue Informationen zu dem zu untersuchenden Arzneimittel rADAMTS13 gesammelt hat, bei dem es sich um eine Mischung aus dem nativen Protein und einer Proteinvariante (Q97R) handelte, wurde die Verabreichung von rADAMTS13 unterbrochen. Dies geschah, um die Proteinvariante genauer zu untersuchen. Es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt. Dieses Amendment erlaubte es Patienten, die sich vor November 2017 für die Studie eingeschrieben haben, weiterhin SoC für bis zu 12 Monate zu erhalten, bis die globale Änderung genehmigt und der rADAMTS13-Arm wieder geöffnet wurde. <p>Protokoll-Amendment 5, (06.12.2018), ersetzt Amendment 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur Q97R-Variante wurden hinzugefügt. • Es wurde eine 3. Behandlungsperiode hinzugefügt, Personen unter 18 Jahren werden in die Studie aufgenommen, nachdem mindestens 5 Erwachsene (≥18 Jahre alt) jeweils mindestens 10 Behandlungen mit rADAMTS13 erhalten haben und vom DMC überprüft wurden. In Frankreich werden keine Patienten <18 Jahren in die Studie aufgenommen, bevor der erste erwachsene Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mindestens 6 Monate lang mit rADAMTS13 behandelt wurde.</p> <p>Protokoll-Amendment 6, Deutschland (18.07.2019), ersetzt Amendment 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Stellen werden im Falle von schwerwiegenden unerwarteten vermuteten Nebenwirkungen oder unerwarteten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen benachrichtigt: Neben der FDA werden "alle betroffenen Regulierungsbehörden und Ethikkommissionen in der EU" sowie alle teilnehmenden Untersucher innerhalb von 15 Tagen oder gemäß den Vorschriften über alle schwerwiegenden und unerwarteten vermuteten Nebenwirkungen informiert. <p>Protokoll-Amendment 7, Schweiz (12.09.2019), ersetzt Amendment 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung bestimmter Teile des Studienprotokolls, um den Anforderungen der Schweizer Gesundheitsbehörden nachzukommen. <p>Protokoll-Amendment 8, Großbritannien (19.12.2019), ersetzt Amendment 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine Ergänzung vorgenommen, um Patienten, die die Periode 3 abschließen, die Möglichkeit zu geben, eingeschrieben zu bleiben, bis die Fortsetzungsstudie für cTTP beginnt (Studie 3002). <p>Protokoll-Amendment 9, (06.03.2020), ersetzt Amendment 5 und 8</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine positive Reaktion ohne bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Hamsterproteinen, wie zum Beispiel schwere allergische Reaktionen oder andere allergische Symptome bei Kontakt mit Substanzen, die von Hamstern stammen, wird nicht als Ausschlusskriterium für die Randomisierung betrachtet. <p>Protokoll-Amendment 10, Deutschland (25.06.2020), ersetzt Amendment 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Anpassungen über die von Amendment 7-9 hinaus. <p>Protokoll-Amendment 11, (24.02.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der geplanten Studienteilnehmer wurde wie folgt neu definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prophylaktische Kohorte: ~ 48 Erwachsene, Jugendliche und Kinder ○ On-Demand-Kohorte: ~ 9 Erwachsene, Jugendliche und Kinder • Aufgrund der geringen weltweiten Prävalenz der cTTP und des aktuellen Rekrutierungsstatus der Studie wurde festgestellt, dass eine breite Spanne der Gesamtteilnehmerzahl (36-68 Teilnehmer) nicht mehr angemessen ist. Die aktualisierte ungefähre Anzahl der Teilnehmer spiegelt die aktuellen, beobachteten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschreibemuster wider und berücksichtigt eine Ausfallrate von 10%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz von subakuten Manifestationen bei Patienten der Prophylaxe-Kohorte, wurde als exploratorischer Endpunkt hinzugefügt. Die exploratorischen Endpunkte wurden aktualisiert, um die Genauigkeit zu verbessern und die explorativen Ziele dieser Studie widerzuspiegeln. • Die Auswirkung der Immunogenität auf die ADAMTS13 PK-/PD-Variablen wurde als Ziel einer PK/PD-Studie aufgenommen und entsprechend als sekundäre PK/PD-Ergebnismessung bewertet. Die Auswirkung der Immunogenität auf PK/PD wird einbezogen, um ein umfassenderes Verständnis für potenzielle Immunogenität von SoC oder rADAMTS13 zu präsentieren, das über den bisherigen begrenzten Rahmen von Sicherheit und Wirksamkeit hinausgeht. • Die Erfassung der-vWF-Multimer-Muster wurde als exploratorisches Endpunktziel ergänzt. Die neue explorative Ergebnismessung zielt darauf ab, PD-Biomarker zu bewerten, einschließlich vWF-Multimer-Muster, ADAMTS13-vermittelte vWF-Spaltprodukte und Gerinnungsparameter. Dies geschieht zu Beginn und nach der Infusion von SoC und der rADAMTS13-Behandlung während der anfänglichen PK-Bewertung, wobei die Ausrichtung auf die beabsichtigte Verwendung der Daten für exploratorische Biomarker-Analysen berücksichtigt wird. • Der ursprünglich gestaffelte pädiatrische Einschluss in die Studie wurde entfernt. Pädiatrische Teilnehmer im Alter von 0 bis <12 Jahren und 12 bis ≤17 Jahren können die Periode 1 ohne gestaffelte Aufnahme beginnen. Es wurden keine Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von rADAMTS13 bei Erwachsenen oder pädiatrischen Teilnehmern festgestellt, und die Sicherheitsdaten aus der Studie sowie die Behandlung eines Neugeborenen stützen die Entfernung der gestaffelten Aufnahme in die Studie. <p>Protokoll-Amendment 12, Deutschland (25.03.2021), ersetzt Amendment 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Anpassungen über die von Amendment 11 hinaus. <p>Protokoll-Amendment 13, (28.04.2021), ersetzt Amendment 9</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Anpassungen über die von Amendment 11 hinaus. <p>Protokoll-Amendment 14, Deutschland (30.04.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Anpassungen über die von Amendment 11 hinaus. <p>Protokoll-Amendment 15, (18.11.2021), ersetzt alle vorherigen Amendments</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Satz wurde entfernt: "Patienten, die nach Beendigung des akuten Ereignisses von der Bedarfstherapie zur Prophylaxe-Kohorte wechseln, werden von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen." Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird alle Patienten umfassen, die in der Prophylaxe-Kohorte behandelt wurden, unabhängig von ihrer vorherigen Teilnahme an der On-Demand-Kohorte. • Es wurde ein Satz zur Dosierungsberechnung hinzugefügt, der besagt, dass das Gewicht des Patienten vom vorherigen Besuch verwendet werden kann, um die Dosierung zu berechnen. Dabei gilt eine Frist von weniger als 6 Wochen für erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre) und weniger als 4 Wochen für pädiatrische Patienten (< 12 Jahre). Diese Regelung bietet den Standorten mehr Flexibilität, während sichergestellt wird, dass der Patient die richtige Dosierung entsprechend seines Gewichts erhält. Eine Gewichtsmessung bei einem früheren Besuch wird als angemessener Zeitrahmen betrachtet, in dem keine signifikanten Gewichtsveränderungen erwartet werden, die sich negativ auf die verabreichte Dosis in der Studie auswirken könnten. • Bei Kindern im Alter von 0-< 6 Jahren (Prophylaxe-Kohorte) sollen nach Ermessen des Prüfarztes Wachstums-, Entwicklungs- und kognitive Leistungsmessungen aus der Krankenakte des Patienten erfasst werden. Dies wurde aufgrund der Empfehlung des DMC hinzugefügt, um wichtige pädiatrische Ergebnisse zu berücksichtigen. Die Messungen können beim Screening-/Einschreibungsbesuch, zu Beginn jeder Behandlungsperiode oder jährlich und beim Abschlussbesuch durchgeführt werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Um für die Studie in Frage zu kommen, musste der Proband ALLE folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Proband oder sein gesetzlicher Vertreter hat eine unterschriebene informierte Einwilligung (≥ 18 Jahre alt) und/oder eine Zustimmungserklärung (vom gesetzlichen Vertreter unterschrieben, wenn der Proband < 18 Jahre alt war) abgegeben. 2. Der Proband war zum Zeitpunkt des Screenings 0 bis 70 Jahre alt. (Probanden unter 18 Jahren sollten eingeschlossen werden, nachdem mindestens 5 Erwachsene (≥ 18 Jahre alt) jeweils mindestens 10 Expositionen mit rADAMTS13 hatten und vom Datenüberwachungskomitee überprüft wurden.) In Frankreich durften keine Probanden unter 18 Jahren in die Studie aufgenommen werden, bevor der erste erwachsene Proband mindestens 6 Monate lang mit rADAMTS13 behandelt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Der Proband hatte eine dokumentierte Diagnose einer schweren erblichen ADAMTS13-Defizienz, definiert als: Bestätigung durch molekulargenetische Tests, dokumentiert in der Krankengeschichte des Probanden oder im Screening, und ADAMTS13-Aktivität <10% gemessen mit dem FRET5-VWF73-Assay, dokumentiert in der Krankengeschichte des Probanden oder im Screening (Probanden, die derzeit eine Standardbehandlung mit prophylaktischer Therapie erhielten, konnten bei der Untersuchung eine ADAMTS13-Aktivität von mehr als 10% aufweisen).</p> <p>Hinweis: Probanden, die eine prophylaktische Therapie erhielten, sollten unmittelbar vor ihrer üblichen prophylaktischen Infusion untersucht werden.</p> <p>4. Der Proband zeigte im Screening keine schweren Anzeichen von TTP (Thrombozytenzahl <100.000/μL und LDH-Erhöhung >2\timesULN) (nur Prophylaxe-Kohorte).</p> <p>5. Der Proband befand sich zum Screening in einem prophylaktischen Dosierungsschema oder hatte eine dokumentierte Vorgeschichte von mindestens 1 TTP-Ereignis und kann eine Standardprophylaxe tolerieren (nur Prophylaxe-Kohorte).</p> <p>6. Probanden \geq16 Jahre mussten einen Karnofsky-Score von \geq70% haben und Probanden <16 Jahre mussten einen Lansky-Score von \geq80% haben.</p> <p>7. Der Proband war Hepatitis-C-Virus (HCV)-negativ, bestätigt durch Antikörper- oder Polymerase-Kettenreaktionstests, ODER HCV-positiv, wenn die Erkrankung chronisch, aber stabil war.</p> <p>8. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Blut- oder Urintest auf Schwangerschaft vorlegen, der nicht mehr als 7 Tage vor der ersten Verabreichung bestätigt wurde, und sich damit einverstanden erklären, während der gesamten Studiendauer angemessene Verhütungsmaßnahmen anzuwenden und sich vierteljährlich auf eine Schwangerschaft testen zu lassen.</p> <p>9. Sexuell aktive Männer mussten während der Behandlung und bis mindestens 16 Tage nach der letzten verabreichten Dosis eine akzeptierte und wirksame Verhütungsmethode verwenden.</p> <p>10. Der Proband war bereit und in der Lage, den Anforderungen des Protokolls nachzukommen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Probanden, die EINES der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <p>1. Der Proband wurde mit einer anderen TTP-ähnlichen Erkrankung (z.B.MAHA) diagnostiziert, einschließlich erworbener TTP (iTTP).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Der Proband hat eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Hamsterproteinen. 3. Der Proband hat weniger als 30 Tage vor der Untersuchung ein akutes TTP-Ereignis (nur Prophylaxe-Kohorte). 4. Der Proband hat eine Krankengeschichte oder das Vorhandensein eines funktionellen ADAMTS13-Inhibitors bei der Untersuchung. 5. Der Proband hat eine Anamnese einer genetischen oder erworbenen Immunschwäche, die die Beurteilung der Produktimmunogenität beeinträchtigen würde, einschließlich Probanden, die HIV-positiv waren mit einer absoluten CD4-Zahl <200/mm³ oder die immunsupprimierende Medikamente erhielten. 6. Der Proband wurde mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung diagnostiziert (New York Heart Association Klasse 3 bis 4). 7. Der Proband hatte ein terminales Nierenversagen, das eine chronische Dialyse erforderte. 8. Der Proband wurde mit Leberfunktionsstörungen diagnostiziert, wie zum Beispiel, aber nicht beschränkt auf: <ol style="list-style-type: none"> a. Serumalanin-Aminotransferase (ALT) $\geq 2 \times$ULN b. Schwere Hypoalbuminämie <24 g/L c. Pfortaderhypertension (z.B. Vorhandensein von ansonsten unerklärlicher Splenomegalie, Vorgeschichte von Ösophagusvarizen). 9. Nach Einschätzung des Prüfarztes hat der Proband eine weitere klinisch bedeutsame begleitende Erkrankung, die zusätzliche Risiken für den Probanden darstellen könnten. 10. Der Proband wurde innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss mit einem immunmodulatorischen Medikament behandelt, mit Ausnahme topischer Behandlungen (z.B. Salben, Nasensprays). Die Verwendung von Kortikosteroiden in Verbindung mit der Verabreichung von FFP zur Verhinderung allergischer Reaktionen war erlaubt. 11. Der Proband hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung eine akute Erkrankung (z.B. Influenza, grippeähnliches Syndrom, allergische Rhinitis/Konjunktivitis, bronchiales Asthma) (nur Prophylaxe-Kohorte). 12. Der Proband erhielt oder plante, innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss ein weiteres Prüfpräparat und/oder ein interventionsbezogenes Medikament zu erhalten. 13. Der Proband hatte in den letzten 2 Jahren eine Vorgeschichte von Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch. 14. Der Proband hatte eine fortschreitende tödliche Krankheit und/oder eine Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten. 15. Der Prüfer stellte fest, dass der Proband nicht in der Lage oder nicht bereit war, bei den Studienverfahren mitzuwirken. 16. Der Proband litt unter einer geistigen Erkrankung, die ihn/sie daran hinderte, die Natur, den Umfang und die möglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Folgen der Studie zu verstehen und/oder zeigte eine unkooperative Haltung.</p> <p>17. Der Proband war ein Familienmitglied oder Mitarbeiter des Sponsors oder Prüfers.</p> <p>18. Wenn weiblich, war der Proband zum Zeitpunkt der Einschreibung schwanger oder stillend.</p> <p>19. Jede Kontraindikation für das SoC-Arzneimittel gemäß den örtlichen Verschreibungsinformationen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>34 Studienzentren in den USA, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, der Schweiz und dem Vereinigten Königreich</p> <p>Davon 2 Studienzentren in Deutschland mit 4 Patienten</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>rADAMTS13</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Prophylaxe</u>: 40 I.E./kg [\pm4 I.E./kg] alle zwei Wochen (Q2W) • <u>Akut</u>: 40 I.E./kg Initial, 2. Tag 20 I.E./kg, danach 15 I.E./kg bis zwei Tage nach Auflösen des akuten Ereignisses • Anpassungen nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt <p>SoC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefrorenes Frischplasma (FFP), S/D-Plasma, FVIII:VWF Konzentrate • <u>Prophylaxe</u>: nach ärztlichem Ermessen Q2W oder Q1W • <u>Akut</u>: Behandlung nach ärztlicher Maßgabe • Anpassungen nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt <p>Subakute TTP-Ereignisse konnten mit einer oder zwei zusätzlichen Dosen rADAMTS13 oder SoC behandelt werden</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt Die Inzidenz akuter TTP-Ereignisse bei Patienten, die entweder TAK-755 oder SoC prophylaktisch während der entsprechenden Behandlungszeiträume erhalten.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil akuter TTP-Ereignisse, die auf rADAMTS13 ansprechen, definiert als kein Bedarf an einem anderen ADAMTS13-haltigen Mittel. 2. Zeit bis zur Auflösung akuter TTP-Ereignisse nach Beginn der Behandlung mit rADAMTS13 oder SoC. 3. Inzidenz von Thrombozytopenie, definiert als ein Rückgang der Thrombozytenzahl um \geq25% des Ausgangswerts oder eine Thrombozytenzahl $<$150.000/μL. 4. Inzidenz von MAHA, definiert als ein Anstieg des LDH um $>$1,5-faches des Ausgangswerts oder $>$1,5-faches der oberen Normgrenze. 5. Inzidenz von neurologischen Symptomen (z. B. Verwirrung, Dysphonie, Dysarthrie, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschließlich Krampfanfälle). 6. Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen, definiert als Anstieg des Serumkreatinins um $>$1,5-faches des Ausgangswerts. 7. Inzidenz von Bauchschmerzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Inzidenz von zusätzlichen Dosen aufgrund von subakuten TTP-Ereignissen</p> <p>9. Inzidenz von Dosisanpassungen, die nicht durch ein akutes TTP-Ereignis veranlasst werden.</p> <p>10. Inzidenz akuter TTP-Ereignisse, während die Patienten ihre endgültige Dosis und Dosierungsschema in der Studie erhalten.</p> <p>Explorative Endpunkte</p> <p>1. Inzidenz von TTP-Manifestationen, definiert als eine Zusammensetzung der sekundären Ergebnismaße (sekundäre Wirksamkeitsendpunkte 3 bis 7), innerhalb der prophylaktischen Behandlung mit rADAMTS13 oder SoC während der 6 Monate der entsprechenden Behandlung.</p> <p>2. Inzidenz von TTP-Manifestationen, definiert als eine Zusammensetzung der sekundären Ergebnismaße (sekundäre Wirksamkeitsendpunkte 3 bis 7), während der finalen prophylaktischen Behandlung mit rADAMTS13 oder SoC.</p> <p>3. Inzidenz von TTP-Manifestationen, definiert als eine Zusammensetzung der sekundären Ergebnismaße (sekundäre Wirksamkeitsendpunkte 3 bis 7), die eine zusätzliche Behandlungsdosis erfordern.</p> <p>4. Inzidenz von subakuten TTP-Ereignissen bei Patienten, die prophylaktische Behandlung erhalten.</p> <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>1. Inzidenz von produktbezogenen und nicht produktbezogenen UE und SUE während jeder Behandlungsperiode.</p> <p>2. Inzidenz von bindenden und hemmenden Antikörpern gegen ADAMTS13.</p> <p>3. Klinisch relevante Veränderungen der Vitalparameter, klinischen Chemie und Hämatologie.</p> <p>4. Geschätzte Gesamtmenge an verabreichtem ADAMTS13 während der Behandlung akuter TTP-Ereignisse.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um die explorativen Ziele der Studie widerzuspiegeln und die Genauigkeit zu verbessern, wurde der explorative Endpunkt <i>Inzidenz von subakuten cTTP-Manifestationen bei Patienten, die prophylaktische Behandlungen erhalten</i> ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße wurde nicht auf der Grundlage einer Power-Berechnung für einen Signifikanztest festgelegt. Es waren keine formalen statistischen Tests in der Studie geplant. Die Anzahl der Patienten wurde durch praktische Überlegungen bestimmt.</p> <p>Für die Studie 281102 sollten etwa 57 Patienten (48 Patienten in der Prophylaxe-Kohorte und 9 Patienten in der On Demand-Kohorte) mit schwerer cTTP eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxe: 48 Erwachsene, Jugendliche oder Kinder • On Demand-Kohorte: 9 Erwachsene, Jugendliche oder Kinder

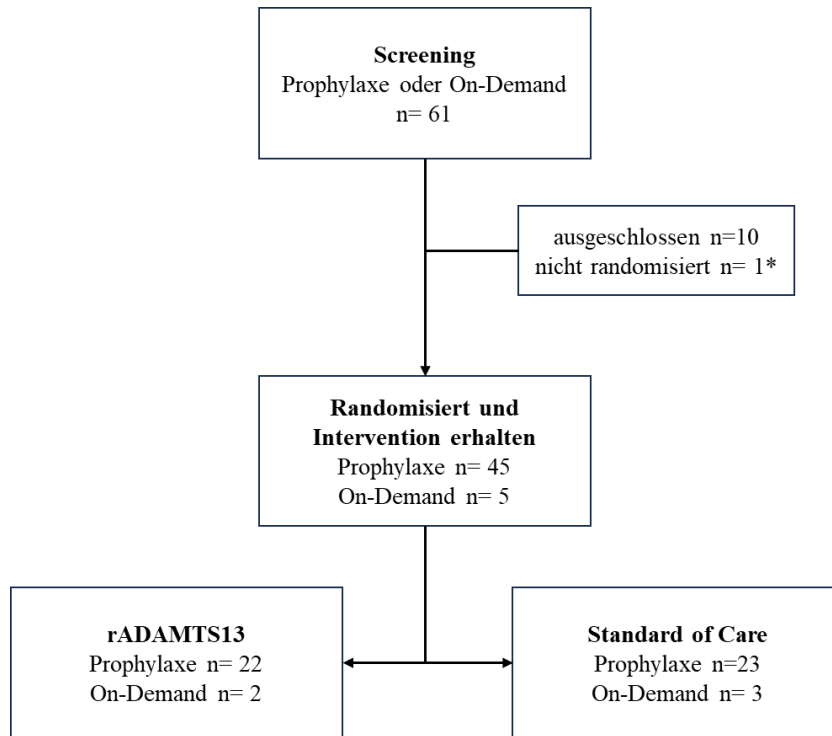
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Stichprobengröße ist durch die äußerst geringe Prävalenz der Krankheit begrenzt und berücksichtigt eine Ausfallrate von 10%. Die Anzahl der Patienten sollte eine umfassende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 ermöglichen, einschließlich der Immunogenität und Pharmakokinetik nach der Infusion.</p> <p>Sobald 15 der 30 eingeschriebenen erwachsenen Prophylaxe-Patienten FFP erhalten und jeder FFP-Patient, mindestens 14 Infusionen pro Behandlungsperiode erhält, sind 210 FFP-Infusionen verabreicht worden. Mit 210 FFP-Infusionen besteht schätzungsweise eine >99%ige Wahrscheinlichkeit, dass mindestens ein SUE beobachtet wird, unter der Annahme, dass dieses ein Auftreten von 6% aufweist (Huisman et al. 2014).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Eine Interimsanalyse wird durchgeführt, nachdem mindestens 30 Erwachsene oder Jugendliche der Prophylaxe-Kohorte die Studie abgeschlossen haben.</p> <p>Kriterien für vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim Auftreten von ≥ 3 produktbezogenen SUEs, einschließlich der Entwicklung von hemmenden Antikörpern gegen rADAMTS13 wird die Rekrutierung vorübergehend pausiert, bis eine Bewertung durch das DMC erfolgt ist. • Die Studie wird abgebrochen, wenn 2 oder mehr Teilnehmer bestätigte hemmende Antikörper gegen ADAMTS13 entwickeln, definiert als $\geq 0,6$ BU im zentralen Labor in 2 separaten Tests innerhalb eines Zeitraums von 1 Monat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Patienten auf die Studienarme erfolgte mittels permutierter Block-Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Randomisierungsverhältnis: 1:1 (rADAMTS13: SoC)</p> <p>Stratifizierungsfaktoren: Nicht zutreffend.</p>
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	Die Randomisierung erfolgte anhand eines Randomisierungsplans mittels permutierter Block-Randomisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungsplan wurde mittels permutierter Block-Randomisierung erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Inzidenz akuter TTP-Ereignisse bei Patienten, die entweder rADAMTS13 oder SoC prophylaktisch während der entsprechenden Behandlungszeiträume erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Anzahl der akuten cTTP-Ereignisse pro Teilnehmer insgesamt sowie nach Behandlung und Zeitraum wurde als Anzahl der akuten cTTP-Ereignisse ermittelt, die ein Teilnehmer insgesamt in der Studie hatte. Zusammenfassende Statistiken zu akuten TTP-Ereignissen wurden nach Zeitraum, Behandlung und insgesamt wurden wie folgt präsentiert: 1) Anzahl der Teilnehmer mit akuten TTP-Ereignissen, 2) Gesamtzahl der akuten TTP-Ereignisse, 3) Dauer des Beobachtungszeitraums für die Wirksamkeit, um die jährliche Rate der akuten TTP-Ereignisse zu berechnen, 4) jährliche Rate der akuten TTP-Ereignisse. Die durchschnittliche akute cTTP-Rate wurde mithilfe eines generalisierten linearen gemischten Modells (GLMM) mit einer negativen Binomialverteilung als Familie und einer logarithmischen Link-Funktion (Standard) geschätzt. Falls das Modell nicht konvergierte, konnten vereinfachte Modelle, z.B. durch Entfernen des Sequenzeffekts,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersucht werden, oder es konnten deskriptive Statistiken zu den Ereignisraten ohne statistisches Modell berichtet werden.</p> <p>Anteil akuter TTP-Ereignisse, die auf rADAMTS13 ansprechen, definiert als kein Bedarf an einem anderen ADAMTS13-haltigen Mittel.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für diese Analyse wurden nur akute cTTP-Ereignisse berücksichtigt, die mit rADAMTS13 behandelt wurden. Die Anzahl und der Anteil der akuten cTTP-Ereignisse, die auf rADAMTS13 angesprochen haben, wurden sowohl für die prophylaktische als auch für die On-Demand-Kohorte insgesamt und getrennt berichtet. <p>Zeit bis zur Auflösung akuter TTP-Ereignisse nach Beginn der Behandlung mit rADAMTS13 oder SoC.</p> <ul style="list-style-type: none"> Es wurde eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit von der ersten Behandlung des akuten cTTP-Ereignisses bis zur Auslösung des Ereignisses durchgeführt. Diese wurde sowohl für die Prophylaxe als auch für die On-Demand-Kohorte durchgeführt. <p>Inzidenz von Thrombozytopenie, MAHA, Nierenfunktionsstörung, neurologischen Symptomen und Bauchschmerzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für jedes der Ereignisse wurden ähnliche Analysen und Zusammenfassungen durchgeführt, wie für akute cTTP-Ereignisse beschrieben. <p>Inzidenz von zusätzlichen Dosen aufgrund von subakuten TTP-Ereignissen / Inzidenz von Dosisanpassungen, die nicht durch ein akutes TTP-Ereignis veranlasst werden / Inzidenz akuter TTP-Ereignisse, während die Patienten ihre endgültige Dosis und Dosierungsschema in der Studie erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für jedes der Ereignisse wurden ähnliche Analysen und Zusammenfassungen durchgeführt, wie für akute cTTP-Ereignisse beschrieben. <p>Sofern nicht anders angegeben, werden folgende Populationen betrachtet: Randomisierte Population, Full analysis set (FAS).</p> <p>Die vollständige Analysegruppe (FAS) umfasst alle Teilnehmer mit einer bestätigten cTTP-Diagnose, die nach der Randomisierung mindestens eine Dosis von rADAMTS13 oder der SoC erhalten haben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Zu Studienbeginn wurden 61 Patienten für die Prophylaxe und die On-Demand-Kohorte gescreent. Zehn Patienten wurden ausgeschlossen und ein Patient nicht randomisiert. Somit wurden insgesamt 50 Patienten (45 Prophylaxe, 5 On-Demand) randomisiert und haben min. einmal eine Intervention erhalten. Nach der Randomisierung wurden 24 Patienten (22 Prophylaxe, 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		On-Demand) dem rADAMTS13-Arm zugeordnet und 26 Patienten dem SoC-Arm (23 Prophylaxe, 3 On-Demand).
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	Gesamt (Prophylaxe/ OD/ Summe) a) n = 45 / 5 / 50 b) n = 45 / 5 / 50 c) n = 44 / 5 / 49
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	rADAMTS13 (n = 22) <u>Studienabbruch (n = 1)</u> • Andere Gründe (n = 1) SoC (n = 23) <u>Studienabbruch (n = 1)</u> • UE (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des 1. Patienten: 13.10.2017 Interimsanalyse (cut-off): 12.08.2022 EMA-Datenschnitt: 12.08.2023 Screeningphase: 1 Monat PK-I: 1 Monat Behandlungsphase: zweimal 6 Monate Einarmige Verlängerung: 6 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie abgeschlossen (30.05.2024)
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Alle Angaben in der Tabelle beziehen sich auf den CSR.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Patient hat sein Einverständnis während des Screenings zurückgezogen*

Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie 281102

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.

Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 281102

Studie: 281102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie 281102	SP
Klinischer Studienbericht der Studie 281102	CSR

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:
Nicht zutreffend

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung war in der Studie aufgrund der unterschiedlichen Applikationsvolumina und der damit verbundenen unterschiedlichen Verabreichungsdauer von rADAMTS13 verglichen mit SoC nicht möglich.

Andernfalls wäre eine Verabreichung gemäß der Fachinformation bzw. Leitlinienempfehlungen nicht durchführbar gewesen.

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:
Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie. Eine Verblindung war in der Studie aufgrund der unterschiedlichen Applikationsvolumina und der damit verbundenen unterschiedlichen Verabreichungsdauer von rADAMTS13 verglichen mit SoC nicht möglich. Andernfalls wäre eine Verabreichung gemäß der Fachinformation bzw. Leitlinienempfehlungen nicht durchführbar gewesen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie. Eine Verblindung war in der Studie aufgrund der unterschiedlichen Applikationsvolumina und der damit verbundenen unterschiedlichen Verabreichungsdauer von rADAMTS13 verglichen mit SoC nicht möglich. Andernfalls wäre eine Verabreichung gemäß der Fachinformation bzw. Leitlinienempfehlungen nicht durchführbar gewesen.

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:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine Cross-over Studie ohne Wash-out Phase.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Akute cTTP-Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Subakute cTTP-Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

Endpunktoperationalisierung enthält durch Patienten wahrgenommene Symptomatik.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Thrombozytopenie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mikroangiopathische Hämolytische Anämie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Nierenfunktionsstörung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Neurologische Symptome****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

Endpunktoperationalisierung enthält durch Patienten wahrgenommene Symptomatik.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Abdominalschmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

Endpunktoperationalisierung enthält durch Patienten wahrgenommene Symptomatik.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Glukokortikoidgabe****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

Endpunktoperationalisierung enthält durch Patienten wahrgenommene Intervention.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine multizentrische, offene Phase-III Studie.

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:

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: endpunkübergreifend; 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:
