

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: rADAMTS13

Datum der Veröffentlichung: 2. Dezember 2024

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	8
2.3 Endpunkte	14
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	15
2.3.3 Sicherheit	20
2.3.4 Erhebungszeitpunkte	22
2.4 Statistische Methoden.....	23
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	25
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	26
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	26
3.2 Mortalität	28
3.3 Morbidität	28
3.4 Lebensqualität.....	29
3.5 Sicherheit	29
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	32
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von rADAMTS13	32
4.2 Design und Methodik der Studie.....	32
4.3 Mortalität	35
4.4 Morbidität	35
4.5 Lebensqualität.....	35
4.6 Sicherheit	35
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	38
Referenzen	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 281102.....	8
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 281102.....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie 281102	13
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 281102.....	14
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 281102 in der Prophylaxe-Kohorte	22
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 281102	25
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 281102.....	25
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie 281102	26
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie 281102.....	27
Tabelle 11: Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)	28
Tabelle 12: Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1+2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)	28
Tabelle 13: Neurologische Symptome; Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)	29
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023).....	29
Tabelle 15: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ (bzw. mind. 10 Personen) unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023).....	30
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 281102	38

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
cTTP	kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
EET	Enzyersatztherapie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FAS	Full Analysis Set
FFP	Fresh Frozen Plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLMM	Generalisiertes lineares gemischtes Modell (Generalized Linear Mixed Model)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I. E.	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAHA	Mikroangiopathische hämolytische Anämie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFAS	Modified Full Analysis Set
N	Anzahl
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PK	Pharmakokinetik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
S/D	Solvent/Detergent
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
vWF	von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organisation
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13 zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff rADAMTS13 in seiner Sitzung am 26. November 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 29. August 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Dezember 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

rADAMTS13 (Adzynma®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [5]:

Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung als prophylaktische EET 40 I.E./kg Körpergewicht rADAMTS13 einmal alle 2 Wochen. Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden. Im Falle einer akuten Episode der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wird die folgende Dosis von rADAMTS13 zur Behandlung akuter TTP-Episoden empfohlen: 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1, 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2 und 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis 2 Tage nach Abklingen der akuten Episode [5].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie 281102 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basiert.

Zur Nutzenbewertung für rADAMTS13 herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu rADAMTS13 [6]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll, statistischem Analyseplan (SAP) und Zusatzanalysen der Studie 281102 [1,7,8,9,10,11,12]
- Fachinformation zu rADAMTS13 [5]
- Scully M. et al., 2024 [4]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von rADAMTS13 im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie 281102. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 281102

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie 281102 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene zwei-phasige Crossover-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 als prophylaktische und bedarfsorientierte (On-Demand) Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit schwerer kongenitaler cTTP untersucht.</p> <p>Studienablauf</p> <p><u>Prophylaxe-Kohorte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: 1:1-Randomisierung auf rADAMTS13 oder SoC (plasmabasierte Therapie). • PK-I-Phase (1 Monat): Personen, die zuerst zur rADAMTS13-Behandlung randomisiert wurden, erhielten eine SoC-Infusion und 14 Tage später eine rADAMTS13-Infusion. Personen, die zuerst zur SoC-Behandlung randomisiert wurden, erhielten eine rADAMTS13-Infusion und 14 Tage später eine SoC-Infusion (siehe Abbildung 1). • Periode 1 (6 Monate): Behandlung gemäß zugeteilter Intervention (rADAMTS13 oder SoC). • Periode 2 (6 Monate): Wechsel der Behandlung auf alternative Intervention (rADAMTS13 oder SoC). • Periode 3 (6 Monate): Behandlung aller Patientinnen und Patienten mit rADAMTS13. <p><u>On-Demand-Kohorte (Behandlung akuter Ereignisse):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1:1-Randomisierung auf rADAMTS13 oder SoC. • Nach Behandlung (bis zu 7 Tage) und Auflösung des akuten Ereignisses konnten geeignete Patientinnen und Patienten aus der On-Demand-Kohorte in Periode 1 der Prophylaxe-Kohorte übergehen (ohne PK-I-Infusionen) (siehe Abbildung 1 Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.). <p>Nach Abschluss von Periode 3 konnten die Studienteilnehmenden in die einarmige Extensionsstudie 3002 übergehen.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 0 bis 70 Jahre¹⁾ • Dokumentierte Diagnose einer schweren erblichen ADAMTS13-Defizienz, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigung durch molekulargenetische Tests, dokumentiert in der Krankengeschichte oder im Screening, und ○ ADAMTS13-Aktivität < 10 % gemessen mit dem FRET5-VWF73-Assay, dokumentiert in der Krankengeschichte oder im Screening (Personen, die eine prophylaktische SoC-Therapie erhalten, konnten bei der Untersuchung eine ADAMTS13-Aktivität von mehr als 10 % aufweisen). • Keine schweren Anzeichen von TTP (Thrombozytenzahl < 100.000/µl und LDH-Erhöhung > 2 × ULN zum Screening (nur Prophylaxe-Kohorte). • Patientin/Patient befand sich zum Screening in einem prophylaktischen Dosierungsschema oder hat eine dokumentierte Vorgeschichte von mind. 1 TTP-Ereignis und kann eine Standardprophylaxe tolerieren (nur Prophylaxe-Kohorte). • Patientin/Patient ≥ 16 Jahre: Karnofsky-Score ≥ 70 % und Patientin/Patient < 16 Jahre: Lansky-Score ≥ 80 %. • HCV-negativ, bestätigt durch Antikörper- oder Polymerase-Kettenreaktionstests, ODER HCV-positiv, wenn die Erkrankung chronisch, aber stabil war.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose einer anderen TTP-ähnlichen Erkrankung (MAHA), einschl. erworbener TTP. • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Hamsterproteinen. • Patientin/Patient hat weniger als 30 Tage vor Screening ein akutes TTP-Ereignis (nur Prophylaxe-Kohorte). • Krankengeschichte oder Vorhandensein eines funktionellen ADAMTS13-Inhibitors zum Screening. • Anamnese einer genetischen oder erworbenen Immunschwäche, die die Beurteilung der Produktimmunogenität beeinträchtigen würde, einschl. Personen, die HIV-positiv waren mit einer absoluten CD4-Zahl < 200/mm³ oder die immunsupprimierende Medikamente erhielten. • Diagnose schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (NYHA-Klasse 3 bis 4). • Terminales Nierenversagen, das eine chronische Dialyse erforderte. • Diagnose einer Leberfunktionsstörungen, wie z. B., aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> a) Serum-ALT ≥ 2 × ULN b) Schwere Hypoalbuminämie < 24 g/l c) Pfortaderhypertension (z. B. Vorhandensein von ansonsten unerklärlicher Splenomegalie, Vorgeschichte von Ösophagusvarizen). • Akute Erkrankung (z. B. Influenza, grippeähnliches Syndrom, allergische Rhinitis/ Konjunktivitis, bronchiales Asthma) zum Screening (nur Prophylaxe-Kohorte).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 59 Randomisiert/Eingeschlossen: Prophylaxe: N = 45; On-Demand: N = 6 rADAMTS13 – SoC: Prophylaxe: N = 22; Übergang aus On-Demand: N = 0 SoC – rADAMTS13: Prophylaxe: N = 23; Übergang aus On-Demand: N = 3 On-Demand-Akutbehandlung: rADAMTS13: N = 2; SoC: N = 4</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 34 Studienzentren in den USA, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 13.10.2017 • Letzte Person, letzte Visite: k. A. <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12.08.2022 (präspezifizierte Interimsanalyse) • 11.08.2023 (von der EMA geforderte 2. Interimsanalyse) • 30.05.2024 (final): Auswertungen zum finalen Datenschnitt sowie der finale Studienbericht liegen nicht vor.
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Akute TTP-Ereignisse unter prophylaktischer Behandlung.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der akuten TTP-Ereignisse, die auf die Behandlung ansprechen und Zeit bis zum Abklingen (Prophylaxe- u. On-Demand-Kohorte) • Inzidenz Thrombozytopenie • Inzidenz MAHA • Inzidenz Nierenfunktionsstörung • Inzidenz Neurologische Symptome • Inzidenz Abdominalschmerzen • Sicherheit (Prophylaxe- u. On-Demand-Kohorte)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 und PedsQL (Prophylaxe- u. On-Demand-Kohorte) • EQ-5D-VAS (Prophylaxe- u. On-Demand-Kohorte) • cTTP-spezifische PRO²⁾ • Behandlungszufriedenheit mittels TSQM-9 (Prophylaxe- u. On-Demand-Kohorte) • Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (Prophylaxe- u. On-Demand-Kohorte) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subakute TTP-Ereignisse unter prophylaktischer Behandlung • Inzidenz von kombinierten TTP-Manifestationen (Thrombozytopenie, MAHA, Nierenfunktionsstörung, neurologische Symptome und Abdominalschmerzen)

¹⁾ Personen < 18 Jahren sollten eingeschlossen werden, nachdem mind. 5 Erwachsene (≥ 18 Jahre) jeweils mind. 10 Expositionen mit rADAMTS13 erhalten hatten und vom Datenüberwachungskomitee überprüft worden waren. In Frankreich durften keine Personen unter 18 Jahren in die Studie aufgenommen werden, bevor die erste erwachsene Person mind. 6 Monate lang mit rADAMTS13 behandelt wurde.

²⁾ Der Endpunkt wurde vom pU in Modul 4 nicht herangezogen und nicht hinsichtlich Patientenrelevanz und Validität beschrieben.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; MAHA: Mikroangiopathische hämolytische Anämie; NYHA: New York Heart Association; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SoC: Standard of Care; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items; TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; ULN: Upper Limit of Normal.

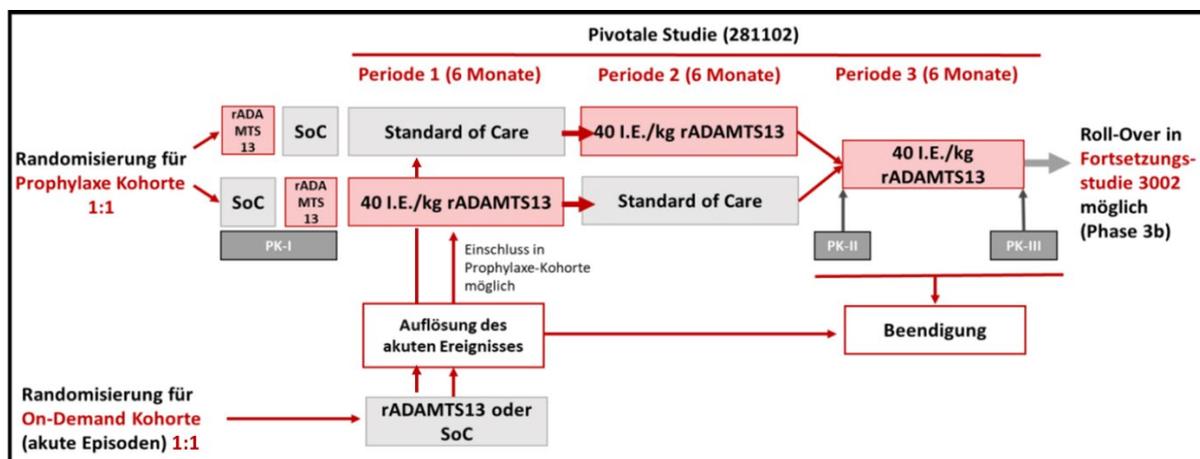


Abbildung 1: Adaptierte schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 281102 [6]

Zur Beantwortung der Fragestellung für die Nutzenbewertung werden die vergleichenden RCT-Phasen (Periode 1 und 2) zur Prophylaxe-Behandlung herangezogen. Daten zur Akutbehandlung in der On-Demand-Kohorte wurden vom pU nicht in Modul 4 dargestellt und zur Bewertung herangezogen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Aufgrund der kleinen Fallzahl (N = 6) und der kurzen Behandlungsdauer werden diese Analysen ebenfalls als wenig aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Protokolländerungen

In der Studie 281102 wurden 15 Änderungen des Originalprotokolls vom 13.02.2017 vorgenommen, 7 globale und 8 länderspezifische Änderungen. 12 der 15 Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (13.10.2017) eingeführt. Die relevanten Änderungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 281102

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4 vom 11.04.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Protokolländerung nur für Großbritannien</u> <ul style="list-style-type: none"> Da der Sponsor neue Informationen zu rADAMTS13 gesammelt hat, bei dem es sich um eine Mischung aus dem nativen Protein und einer Proteinvariante (Q97R) handelte, wurde die Gabe von rADAMTS13 unterbrochen. Die Proteinvariante wurde genauer untersucht. Es wurden keine Sicherheitsbedenken festgestellt. Dieses Amendment erlaubte es Personen, die sich vor November 2017 für die Studie eingeschrieben haben, in Periode 1 weiterhin SoC für bis zu 12 Monate zu erhalten, oder bis die globale Änderung genehmigt und der rADAMTS13-Arm wieder geöffnet wurde. Analysepopulation MFAS wurde hinzugefügt: Personen, die vor dem Studienstopp im November 2017 eingeschlossen waren und in Periode 1 anstelle von rADAMTS13 mit SoC behandelt wurden, wurden vom MFAS ausgeschlossen. Für Personen, die SoC als randomisierte Behandlung in Periode 1 erhielten, wurden nur die primären Wirksamkeitsdaten für Periode 1, die vor der Visite in Monat 6 erhoben wurden, für die MFAS-basierte primäre Wirksamkeitsanalyse verwendet. Auswertungen primärer Endpunkt /sekundäre Endpunkte basieren auf MFAS, Analysen im FAS als Sensitivitätsanalysen.
Version 5 vom 06.12.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Globale Protokolländerung</u> Einschlusskriterium wurde angepasst: Personen unter 18 Jahren wurden in die Studie aufgenommen, nachdem mind. 5 Erwachsene (≥ 18 Jahre) jeweils mind. 10 Behandlungen mit rADAMTS13 erhalten hatten und vom DMC überprüft worden waren. In Frankreich wurden keine Personen < 18 Jahren in die Studie aufgenommen, bevor die erste erwachsene Person mind. 6 Monate lang mit rADAMTS13 behandelt wurde.
Version 6 vom 18.07.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Protokolländerung nur für Deutschland</u> Keine relevanten Protokolländerungen.
Version 7 vom 12.09.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Protokolländerung nur für Schweiz</u> Keine relevanten Protokolländerungen.
Version 8 vom 19.12.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Protokolländerung nur für Großbritannien</u> Keine relevanten Protokolländerungen.
Version 9 vom 06.03.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Globale Protokolländerung</u> Eine positive Reaktion ohne bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Hamsterproteinen, wie z. B. schwere allergische Reaktionen oder andere allergische Symptome bei Kontakt mit Substanzen, die von Hamstern stammen, wird nicht als Ausschlusskriterium für die Randomisierung betrachtet.

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 10 vom 25.06.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Protokolländerung nur für Deutschland</u> Keine relevanten Protokolländerungen.
Version 11 vom 24.02.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Globale Protokolländerung</u> Die Anzahl der geplanten Studienteilnehmenden wurde wie folgt neu definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaktische Kohorte: ca. 36 Erwachsene (≥ 18 Jahre) und 12 Jugendliche (> 12 bis ≤ 17 Jahre) oder Kinder (0 bis < 12 Jahre). • On-Demand-Kohorte: ca. 6 Erwachsene (≥ 18 Jahre) und 3 Jugendliche (> 12 bis ≤ 17 Jahre) oder Kinder (0 bis < 12 Jahre). • Der ursprünglich gestaffelte Einschluss von Kindern in die Studie wurde entfernt. Pädiatrische Teilnehmende 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 Teilnehmenden festgestellt, und die Sicherheitsdaten aus der Studie sowie die Behandlung eines Neugeborenen stützen die Entfernung der gestaffelten Aufnahme in die Studie.
Version 12 vom 25.03.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Protokolländerung nur für Deutschland</u> Keine relevanten Protokolländerungen.
Version 13 vom 28.04.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Globale Protokolländerung</u> Keine relevanten Protokolländerungen.
Version 14 vom 30.04.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Protokolländerung nur für Deutschland</u> Keine relevanten Protokolländerungen.
Version 15 vom 18.11.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<u>Globale Protokolländerung</u> Der Satz "Patienten, die nach Beendigung des akuten Ereignisses von der On-Demand- zur Prophylaxe-Kohorte wechseln, werden von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen." wurde ersetzt durch „Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird alle Patienten umfassen, die in der Prophylaxe-Kohorte behandelt wurden, unabhängig von ihrer vorherigen Teilnahme an der On-Demand-Kohorte.“

Abkürzungen: DMC: Data Monitoring Committee; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MFAS: Modified Full Analysis Set; SoC: Standard of Care.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie 281102

Intervention	Kontrolle
<p>rADAMTS13</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intravenöse Gabe von 40 I. E./kg Körpergewicht, einmal alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich für Personen, die vor der Teilnahme an der Studie einmal wöchentlich mit plasmabasierten Therapien behandelt wurden. • Dosisanpassung¹⁾: Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I. E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden. <p><u>Akute Behandlung (bei akutem TTP-Ereignis) während prophylaktischer o. bedarfsorientierter Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 I. E./kg Körpergewicht initial, 20 I. E./kg Körpergewicht an Tag 2 sowie 15 I. E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis 2 Tage nach Auflösung²⁾ des akuten Ereignisses. • Abbruch der Studienmedikation bei Schwangerschaft, häufiges Versäumen der Einnahme der Studienmedikation, Auftreten allergischer Reaktionen (z. B. Anaphylaxie), Entwicklung von hemmenden Antikörpern gegen ADAMTS13. 	<p>Standard of Care (SoC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FFP (i. v.), gepooltes S/D-behandeltes Plasma (i. v.) oder FVIII:vWF-Konzentrate (i. v.), SoC-Behandlung und Dosierung nach Ermessen des Prüfpersonals, einmal wöchentlich oder alle 2 Wochen. • Dosisanpassungen¹⁾: wie bei Intervention. <p><u>Akute Behandlung (bei akutem TTP-Ereignis) während prophylaktischer o. bedarfsorientierter Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vom Prüfpersonal empfohlene SoC und Dosierungsschema. • Regeln zum Abbruch der Studienmedikation: wie bei Intervention, mit der Ausnahme, dass Personen, die allergische Reaktionen auf ihre SoC-Behandlung entwickelten, aus der Studie ausgeschlossen wurden.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation (30 Tage vor Studieneinschluss und während Studienverlauf)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunmodulatoren. • Kortikosteroide mit einem Hydrokortisonäquivalent von mehr als 10 mg/Tag, ausgenommen topische Behandlung (z. B. Salben, Nasenspray), sind nicht zulässig, es sei denn, sie sind Teil eines etablierten Prämedikationsschemas während des Standardbehandlungszeitraums. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • FFP oder andere ADAMTS13-haltige Produkte, die die ADAMTS13-PK beeinträchtigen, müssen mind. 14 Tage (\pm 2 Tage) vor der Prüfmedikation-Infusion zur PK-Untersuchung pausiert werden. Wenn die Teilnehmenden jedoch im Rahmen ihrer SoC-Prophylaxe wöchentlich behandelt werden, kann die Wash-out-Periode für PK-I nach Ermessen des Prüfpersonals auf 1 Woche verkürzt werden. Bei Personen, die FVIII:vWF-Konzentrate erhalten, kann der erforderliche Mindestzeitraum für die SoC-PK-Dosisauswaschung auf 5 Tage reduziert werden. • Die Verwendung von Kortikosteroiden in Verbindung mit der Verabreichung von FFP zur Verhinderung allergischer Manifestationen ist zulässig. 	

¹⁾ Folgende Bedingungen müssen erfüllt sein:

- Ein akutes TTP-Ereignis oder
- Zwei separate Fälle von Laborabweichungen: Abfall der Thrombozytenzahl um ≥ 25 % des Ausgangswerts beim Screening oder eine Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$; oder Erhöhung des LDH-Werts um $> 1,5 \times \text{ULN}$.
- Dreimaliges Auftreten von organspezifischen Anzeichen oder Symptomen, mit oder ohne Veränderungen der Thrombozytenzahl oder LDH: Neurologische Symptome (z. B. Verwirrung, Dysphonie, Dysarthrie, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschl. Krampfanfälle) nach Meinung des Prüfpersonals; oder Unterleibsschmerzen; oder Anstieg des Serumkreatinin um das $> 1,5$ -fache des Ausgangswerts beim Screening.

²⁾ Akute TTP-Ereignisse gelten als aufgelöst, wenn 1) Thrombozytenzahl $\geq 150.000/\mu\text{l}$ oder innerhalb von 25 % des Ausgangswerts und 2) Erhöhung der LDH um $\leq 1,5 \times$ des Ausgangswerts oder $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.

Abkürzungen: FFP: Fresh Frozen Plasma; I. E.: Internationale Einheit; LDH: Laktatdehydrogenase; PK: Pharmakokinetik; S/D: Solvent/Detergent; SoC: Standard of Care; TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; ULN: Upper Limit of Normal; vWF: von-Willebrand-Faktor.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 281102

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Akute cTTP-Ereignisse ¹⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Subakute cTTP-Ereignisse		Ja	Ergänzend
Thrombozytopenie		Ja	Nein
MAHA		Ja	Nein
Nierenfunktionsstörungen		Ja	Nein
Neurologische Symptome		Ja	Ja
Abdominalschmerzen		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Nein ²⁾	Nein ³⁾
Glukokortikoidgabe		Ja	Nein
SF-36		Lebensqualität	Nein ²⁾
PedsQL	Nein ²⁾		Nein ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Diese Endpunkte wurden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) vom pU nicht für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

³⁾ Der pU legt keine Daten vor. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunkts wird daher verzichtet.

Abkürzungen: cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MAHA: Mikroangiopathische hämolytische Anämie; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form-36 Health Survey.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden im Rahmen der Studie 281102 innerhalb der Sicherheitsendpunkte von Baseline (erste Einnahme der Studienmedikation) bis zum Studienende/Studienabbruch erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Es ist jedoch zu beachten, dass das vorliegende Studiendesign der Crossover-Studie zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet ist. Der Endpunkt ist irreversibel und kann daher im Crossover-Design nicht sinnvoll untersucht werden.

2.3.2 Morbidität

Akute cTTP-Ereignisse

Der Endpunkt „Akute cTTP-Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung trotz fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da das Auftreten akuter cTTP-Ereignisse einen für die Therapiesteuerung wichtigen Parameter darstellen.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse während der prophylaktischen Behandlung der cTTP war der primäre Endpunkt der Studie 281102. Akute cTTP-Ereignisse waren definiert als gleichzeitiges Auftreten einer Thrombozytopenie und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA).

- Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozytenzahl um $\geq 50\%$ des Ausgangswerts oder Thrombozytenzahl $< 100.000/\mu\text{l}$ UND
- MAHA: Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) um $> 2 \times$ des Ausgangswerts oder $> 2 \times$ ULN.

In der Studie 281102 wurden Blutproben zur Bestimmung der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter entnommen. Thrombozytenzahl und LDH wurden in einem zentralen und einem lokalen Labor gemessen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist unklar, ob die alleinige Erhöhung des LDH-Werts ausreichend spezifisch ist, um eine MAHA zu definieren. Eine MAHA ist durch einen mechanischen Zerfall von Erythrozyten bedingt und ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Schistozyten, erhöhten Werten von indirektem Bilirubin, LDH und Retikulozyten, signifikant verringerten Werten von Haptoglobin und negativem direkten Coombs-Test [3].

Patientenrelevanz

Als Laborparameter stellen Thrombozytenzahl und LDH keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar. Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die die Validität als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität oder Lebensqualität begründen. Die Operationalisierung der akuten cTTP-Ereignisse über einen Abfall der Thrombozytenzahl auf $< 100.000/\mu\text{l}$ oder um $\geq 50\%$ des

Ausgangswerts bei gleichzeitiger Erhöhung der LDH um $> 2 \times$ des Ausgangswerts oder $> 2 \times$ ULN kann in der vorliegenden Studienpopulation jedoch hinreichend spezifisch sein, um ein akutes cTTP-Ereignis anzuzeigen. Das Auftreten akuter cTTP Ereignisse scheint ein wichtiger Parameter für die Therapiesteuerung zu sein. Der pU legt jedoch nicht dar, inwieweit aufgetretene akute cTTP-Ereignisse bspw. mit einer Wiederaufnahme der täglichen Therapie mit gerinnungsaktivem Plasma einhergehen.

Validität

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl und der LDH fand in einem zentralen und einem lokalen Labor statt. Wenn sowohl die Ergebnisse des Zentrallabors als auch die des lokalen Labors für eine Person zum selben Zeitpunkt vorlagen, wurden die Ergebnisse des Zentrallabors für die Ergebnisdarstellung verwendet. Die Erhebung der beiden Laborparameter wird als valide bewertet.

Subakute cTTP-Ereignisse

Der Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ setzt sich aus patientenrelevanten Komponenten und Komponenten unklarer Patientenrelevanz zusammen und wird daher in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Subakute cTTP-Ereignisse waren in der Studie 281102 definiert als das zeitgleiche Auftreten von mindestens 2 der folgenden Kriterien, wobei mindestens 1 Kriterium die Definition einer Thrombozytopenie oder einer MAHA erfüllte.

- Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ des Ausgangswerts oder Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$.
- MAHA: Erhöhung der LDH um $> 1,5 \times$ des Ausgangswerts oder $> 1,5 \times$ ULN.
- Organspezifisches Anzeichen oder Symptom; zu diesen gehörten (waren aber nicht beschränkt auf):
 - Nierenfunktionsstörung, definiert als ein Anstieg des Serumkreatinin um das $> 1,5$ -fache des Ausgangswerts;
 - neurologische Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrung, Gedächtnisprobleme, Reizbarkeit, Parästhesie, Dysarthrie, Dysphonie, Sehstörungen, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschließlich Krampfanfälle);
 - Fieber ($\geq 100,4^\circ\text{F}/38^\circ\text{C}$);
 - Fatigue/Lethargie;
 - Abdominalschmerzen.

Thrombozytenzahl, LDH und Serumkreatinin wurden in einem zentralen und einem lokalen Labor gemessen. Eine Dokumentation und Beurteilung der Symptomatik (neurologische Symptome, Fieber, Fatigue/Lethargie und Abdominalschmerzen) erfolgte nach Einschätzung durch das Prüfpersonal als Preferred Term anhand Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0).

Der pU stellt neben dem kombinierten Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ auch die Endpunkte „Thrombozytopenie“, „MAHA“, „Nierenfunktionsstörung“, „Neurologische Symptome“ und „Abdominalschmerzen“ einzeln dar.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher sowohl symptomatische als auch nicht-symptomatische Komponenten umfasst. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung kann allein die Veränderung in den oben genannten Laborparametern (Thrombozytenzahl und LDH) ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Einige der genannten organspezifischen Symptome sind unspezifisch (z. B. Kopfschmerzen, Fieber, Abdominalschmerzen), sodass der kausale Zusammenhang der TTP

zwar plausibel ist, aber nicht sicher festgestellt werden kann. Da die genannten organspezifischen Anzeichen oder Symptome nicht abschließend genannt sind, ist unklar, welche weiteren Ereignisse im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden. Zudem ist anhand der Ergebnisdarstellung die Art und Häufigkeit der 5 organspezifischen Anzeichen oder Symptome nicht ersichtlich.

Patientenrelevanz

Als Laborparameter stellen Thrombozytenzahl, LDH und Serumkreatinin keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die die Validität als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität oder Lebensqualität begründen. Die symptomatischen Komponenten (neurologische Symptome, Fieber, Fatigue/Lethargie und Abdominalschmerzen) werden als patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau handelt es sich bei dem Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ um einen Endpunkt bestehend aus patientenrelevanten Komponenten und Komponenten unklarer Patientenrelevanz. Daher wird der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Validität

Die Erhebung der Laborparameter wird als valide bewertet (siehe Validität zum Endpunkt „Akute cTTP-Ereignisse“). Es bleibt jedoch unklar, inwieweit bei der Erhebung als UE und Klassifizierung mittels MedDRA die organspezifischen Symptome der cTTP ausreichend spezifisch erfasst werden können.

Thrombozytopenie

Der Endpunkt „Thrombozytopenie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie 281102 war die Thrombozytopenie definiert als ein Abfall der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ des Ausgangswerts oder Thrombozytenzahl $< 150.000/\mu\text{l}$. Die Thrombozytenzahl wurde in einem zentralen und einem lokalen Labor gemessen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Es liegen inhaltliche Überschneidungen zum Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ vor, da „Thrombozytopenie“ eine Teilkomponente war.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

MAHA

Der Endpunkt „MAHA“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

In der Studie 281102 war MAHA definiert als Erhöhung der LDH um $> 1,5 \times$ des Ausgangswerts oder $> 1,5 \times$ ULN. LDH wurde in einem zentralen und einem lokalen Labor gemessen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist unklar, ob die alleinige Erhöhung des LDH-Werts ausreichend spezifisch ist, um eine MAHA zu definieren (siehe Bewertung zum Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“). Es liegen inhaltliche Überschneidungen zum Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ vor, da „MAHA“ eine Teilkomponente war.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Nierenfunktionsstörung

Der Endpunkt „Nierenfunktionsstörung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

In der Studie 281102 war eine Nierenfunktionsstörung definiert als ein Anstieg des Serumkreatinin um das $> 1,5$ -fache des Ausgangswerts. Serumkreatinin wurde in einem zentralen und einem lokalen Labor gemessen.

Bewertung

Ein Anstieg des Serumkreatinin kann auf eine sich verschlechternde Nierenfunktion hindeuten. Eine reine Veränderung des Serumkreatinin wird als nicht bewertungsrelevant betrachtet, da kein Schwellenwert definiert, validiert und untersucht wurde, ab welchem ein patientenrelevanter oder zumindest klinisch relevanter Effekt zu erwarten ist. Es liegen inhaltliche Überschneidungen zum Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ vor, da „Nierenfunktionsstörung“ eine Teilkomponente der organspezifischen Symptome war.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen Laborparameter, für den keine Surrogatvalidierung vorliegt. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant gewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Neurologische Symptome

Der Endpunkt „Neurologische Symptome“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Neurologische Symptome in der Studie 281102 umfassten (waren aber nicht begrenzt auf) das Auftreten von Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Gedächtnisproblemen, Reizbarkeit, Parästhesien, Dysarthrie, Dysphonie, Sehstörungen, fokalen oder allgemeinen motorischen Symptomen einschließlich Krampfanfällen. Eine Dokumentation und Beurteilung der Symptomatik erfolgte nach Einschätzung durch das Prüfpersonal als Preferred Term anhand MedDRA (Version 26.0).

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Da die genannten neurologischen Symptome nicht abschließend genannt sind, ist unklar, welche weiteren Symptome im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden. Es liegen inhaltliche Überschneidungen zum Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ vor, da „Neurologische Symptome“ eine Teilkomponente der organspezifischen Symptome waren.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Neurologische Symptome“ wird als patientenrelevant erachtet.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Neurologische Symptome“ wird weitestgehend als valide eingeschätzt.

Abdominalschmerzen

Der Endpunkt „Abdominalschmerzen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der fehlenden systematischen Erhebung mit einem validierten Erhebungsinstrument nicht dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Abdominalschmerzen wurden in der Studie 281102 gemäß Einschätzung durch das Prüfpersonal als Preferred Term anhand MedDRA (Version 26.0) dokumentiert und beurteilt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es liegen inhaltliche Überschneidungen zum Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ vor, da „Abdominalschmerzen“ eine Teilkomponente der organspezifischen Symptome waren.

Patientenrelevanz

Abdominalschmerzen werden als patientenrelevant erachtet. Jedoch erfolgt die Erhebung der Symptomatik durch das Prüfpersonal und ist somit eine Fremdbewertung. Grundsätzlich wird die Selbsteinschätzung für die Nutzenbewertung bevorzugt.

Validität

Die Erhebung der Abdominalschmerzen erfolgt als Preferred Term („Abdominalschmerz“) im Rahmen der Erfassung der UE mittels MedDRA. MedDRA stellt ein validiertes Instrument zur Erfassung von UE dar. Für die spezifische Erfassung von Abdominalschmerzen im Rahmen der Nutzenbewertung wird jedoch die Erhebung mithilfe einer validierten Schmerzskala vorausgesetzt.

Glukokortikoidgabe

Der Endpunkt „Glukokortikoidgabe“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die begleitende Anwendung von Glukokortikoiden wurde für Periode 1 und 2 analysiert. Begleitmedikationen wurden unter Verwendung des WHO-Arzneimittelwörterbuchs kodiert.

Bewertung

Es ist unklar, wie hoch die Dosierung der Glukokortikoide war. Es wird davon ausgegangen, dass Kortikosteroide, wie im Studienprotokoll definiert, nur in Verbindung mit der Verabreichung von „Fresh Frozen Plasma“ (FFP) zur Verhinderung allergischer Reaktionen verabreicht werden konnten und somit nur eine kurzfristige Gabe erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Einsatz von Glukokortikoiden, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume, kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide unter die sogenannte Cushing-Schwelle kann als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen werden. Jedoch ist nicht jeder reduzierte Verbrauch an Kortikosteroiden unmittelbar patientenrelevant. In der Studie 281102 wird der Endpunkt „Glukokortikoidgabe“ als nicht patientenrelevant eingestuft, da die Gabe von Glukokortikoiden nur kurzfristig in Verbindung mit der Verabreichung von FFP zur Verhinderung allergischer Reaktionen erlaubt war.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind in der Studie 281102 definiert als jegliches nachteilige medizinische Vorkommnis bei einer Testperson, die eine Medikation erhalten hat. Dieses muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen. Ein UE konnte 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 Arzneimittels in Verbindung stand, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wird oder nicht.

In der Studie wurden alle UE berücksichtigt, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende/Studienabbruch auftraten. Die Kodierung erfolgte anhand MedDRA (Version 26.0) unter Verwendung der Systemorganklassen und Preferred Terms. In der Studie wird der Schweregrad eines UE wie folgt eingeteilt:

- Mild: Ereignisse, die nur geringfügig therapiert werden mussten, typischerweise transient waren und nicht den Alltag der Patientin / des Patienten beeinflussten.
- Moderat: Ereignisse, die normalerweise mittels einer therapeutischen Intervention zum Abklingen gebracht werden konnten und die zwar den Alltag und das Wohlbefinden der Patientin / des Patienten beeinträchtigten, allerdings keine substanzielle oder dauerhafte Gefahr für die Gesundheit darstellten.
- Schwer: Ereignisse, die einer intensiven therapeutischen Intervention bedurften, den klinischen Status der Patientin / des Patienten substanziell beeinträchtigten oder die die üblichen Tätigkeiten des täglichen Lebens unmöglich machten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind definiert als jegliches Ereignis, das eines der folgenden Kriterien aufweist:

- Tod.
- Lebensbedrohlich.
- Bedurfte einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung.
- Führte zu anhaltender oder signifikanter Behinderung oder erheblichen Beeinträchtigungen, normale Lebensfunktionen auszuüben.
- Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler.
- Wichtiges medizinisches Ereignis
 - Intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.
 - Überprüfte und bestätigte Serokonversion für HIV, Hepatitis-A-Virus (HAV), HBV, HCV, HEV oder Parvovirus B19.
 - Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen / allergische Reaktionen auf rADAMTS13.

TTP-Manifestationen sollten im Rahmen der UE erfasst werden, unabhängig vom Schweregrad, auch wenn sie im Rahmen eines akuten oder subakuten Ereignisses aufgetreten waren. Ob ein UE der zugrundeliegenden Erkrankung (cTTP) oder der Prüfmedikation (rADAMTS13) zuzuordnen ist, wurde durch das Prüfpersonal eingeschätzt. Folgende TTP-Manifestationen wurden nach Einschätzung durch das Prüfpersonal als Preferred Term erfasst (einschließlich, aber nicht beschränkt auf):

- Nierenfunktionsstörung, definiert als ein Anstieg des Serumkreatinin um das > 1,5-fache des Ausgangswerts;
- neurologische Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrung, Gedächtnisprobleme, Reizbarkeit, Parästhesie, Dysarthrie, Dysphonie, Sehstörungen, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschließlich Krampfanfälle);
- Fieber ($\geq 100,4^\circ \text{ F} / 38^\circ \text{ C}$);
- Fatigue/Lethargie;
- Abdominalschmerzen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die studienindividuelle Schweregradeinteilung der UE wird als sachgerecht beurteilt. Es ist unklar, warum der pU die erkrankungsbezogenen Ereignisse, die als TTP-Manifestationen spezifisch als UE erfasst wurden, nicht herausgerechnet hat.

Patientenrelevanz/Validität

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden.

2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie 281102 in der Prophylaxe-Kohorte

Studienvisite (Zeitraum)	Screening (Tag -28 bis 0)	PK-I-Infusion	Periode 1 (6 Monate) 2-wöchentliche Visiten	Periode 2 (6 Monate) 2-wöchentliche Visiten
Endpunkt				
Todesfälle ¹⁾		kontinuierlich		
Akute cTTP-Ereignisse ²⁾³⁾	x ⁴⁾	x ⁴⁾⁵⁾	x ⁴⁾⁵⁾	x ⁴⁾⁵⁾
Subakute cTTP-Ereignisse ³⁾	x ⁴⁾	x ⁴⁾⁵⁾	x ⁴⁾⁵⁾	x ⁴⁾⁵⁾
Neurologische Symptome ¹⁾		kontinuierlich		
Unerwünschte Ereignisse		kontinuierlich		

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Blutproben wurden zur Bestimmung der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter beim Screening, innerhalb von 60 Minuten nach Beginn der ersten Infusionen in Periode 1 und Periode 2, bei allen 3-monatigen Studienvisiten während Periode 1 und Periode 2 und bei Studienende/Studienabbruch entnommen.

⁴⁾ Bestimmung im zentralen Labor.

⁵⁾ Bestimmung im lokalen Labor (nur LDH-Messung).

Abkürzungen: cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; LDH: Laktatdehydrogenase; PK: Pharmakokinetik.

2.4 Statistische Methoden

Der ursprüngliche SAP (Version 0.4) wurde am 18.08.2020 veröffentlicht. Die Veröffentlichung des finalen SAP (Version 4.0) erfolgte am 13.05.2024 und basiert auf Studienprotokoll-Version 15 (18.11.2021).

Fallzahlplanung

Die Stichprobengröße für die Studie 281102 wurde nicht auf Grundlage einer Fallzahlberechnung ausgewählt, da der primäre Endpunkt nicht durch einen formalen Signifikanztest bewertet werden sollte. Insgesamt sollten etwa 42 erwachsene Personen (≥ 18 Jahre) und 15 jugendliche (> 12 bis ≤ 17 Jahre) oder pädiatrische (< 12 Jahre) Personen in die Studie aufgenommen werden.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen mit einer bestätigten cTTP-Diagnose, die nach der Randomisierung mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben.
- Modified FAS (MFAS); basiert auf dem FAS mit den folgenden Änderungen:
 - Personen, die vor dem Studienstopp im November 2017 eingeschlossen waren und in Periode 1 anstelle von rADAMTS13 mit SoC behandelt wurden (weil rADAMTS13 nicht verfügbar war), wurden vom MFAS ausgeschlossen (N = 1).
 - Wenn SoC die randomisierte Behandlung für Periode 1 war und die Personen über den im Protokoll festgelegten 6-Monats-Zeitraum hinaus mit SoC behandelt wurden, weil rADAMTS13 nicht verfügbar war, wurden für die MFAS-basierte Wirksamkeitsanalyse nur die Wirksamkeitsdaten für Periode 1 verwendet, die vor dem Besuch in Monat 6 erhoben wurden. Der Zeitraum, über den das Ergebnis ausgewertet wird, liegt zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Datum der Studienvsiste in Monat 6 für Periode 1. Daten aus Periode 2 und darüber hinaus werden ebenfalls in die MFAS-basierte Wirksamkeitsanalyse einbezogen.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Die Sicherheitspopulation wird verwendet für die Analyse der Sicherheitsendpunkte.

Für die Wirksamkeitsendpunkte legt der pU Auswertungen zu Periode 1 und 2 für alle randomisierten Personen (entsprechend ihrer Behandlungszuweisung) in der Prophylaxe-Kohorte (N = 45) vor. Für die Sicherheitsendpunkte werden Auswertungen der Sicherheitspopulation herangezogen, die zusätzlich zu Periode 1 und 2 die Daten aus der PK-I umfasst. In die Sicherheitsanalyse wurden neben den Personen aus der Prophylaxe-Kohorte auch Personen, die nach Abschluss der On-Demand-Phase in die Prophylaxe-Kohorte übergegangen sind, einbezogen sowie die zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase (n = 4), sodass die Sicherheitspopulation 49 Personen umfasst.

Datenschnitte

Für die Studie 281102 liegen 3 Datenschnitte vor:

- 12.08.2022 (präspezifizierte Interimsanalyse)
- 11.08.2023 (von der EMA geforderte 2. Interimsanalyse)
- 30.05.2024 (final)

Für die Nutzenbewertung wird der von der European Medicines Agency (EMA) angeforderte zweite Datenschnitt vom 11.08.2023 verwendet. Für diese nicht präspezifizierte Interimsanalyse liegt kein Studienbericht vor, sodass auf die Zulassungsdokumente zu Tag 120 verwiesen wurde. Der erste und präspezifizierte Datenschnitt vom 12.08.2022 wird aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer nicht herangezogen. Die Studie wurde zum 30.05.2024 abgeschlossen. Ein Studienbericht für den

finalen Datenschnitt lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut Angaben des pU noch nicht vor. Jedoch war die Beobachtung von Periode 1 und 2 für alle in der Prophylaxe-Kohorte eingeschlossenen Personen bereits zum Datenschnitt vom 11.08.2023 abgeschlossen, sodass davon ausgegangen wird, dass der finale Datenschnitt keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für den vergleichenden Beobachtungszeitraum gegenüber dem Datenschnitt vom 11.08.2023 liefert.

Subgruppenanalysen

Es wurden keine Subgruppenanalysen vom pU in Modul 4 dargestellt. Aufgrund der insgesamt kleinen Studienpopulation und geringen Ereignisrate wird dies als sachgerecht eingestuft.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Anzahl an akuten cTTP-Ereignisse wurde für jede Person pro Behandlungsperiode erhoben. Zur Bestimmung der annualisierten akuten cTTP-Ereignisrate war ein „Generalisiertes lineares gemischtes Modell“ (GLMM) unter Annahme einer negativen Binomialverteilung mit Behandlung (fester Effekt) und Patientin/Patient (zufälliger Effekt) und die logarithmierte Follow-up-Zeit in Jahren (Offset) präspezifiziert. Zudem wurden die Perioden 1 und 2 sowie die Behandlungssequenz als kategorielle Variable festgelegt. Wenn in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, sollte kein GLMM verwendet werden und die Ereignisraten sollten rein deskriptiv ohne eine statistische Modellierung berichtet werden. Die Auswertung der Endpunkte „Neurologische Symptome“ und „Subakute cTTP-Ereignisse“ sollte analog zu den Analysen des Endpunkts „Akute cTTP-Ereignisse“ erfolgen. Für die Sicherheitsendpunkte war eine deskriptive Analyse präspezifiziert. Das GLMM wurde vom pU in Modul 4 nicht verwendet. Für alle Endpunkte wurden post hoc nur unstratifizierte Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

In der Studie 281102 wurden keine Imputationen für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte geplant noch durchgeführt.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für alle Endpunkte wurden vom pU lediglich unstratifizierte Odds Ratios mit 95%-KI (Cornfield mid-p) berechnet. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Der Chi-Quadrat-Test ist kein statistischer Test für verbundene Stichproben und liefert somit keine adäquaten p-Werte für diese Nutzenbewertung. Die Effektschätzer und p-Werte werden für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten als nicht adäquat eingeschätzt. Bei nicht-seltenen Ereignissen ($\geq 5\text{--}10\%$) liefert das Odds Ratio keine gute Approximation für relative Risiken (RR), daher wäre die Berechnung relativer Risiken wünschenswert.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie 281102

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
281102	Ja	Nein	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Unklar ²⁾	Hoch

¹⁾ Offenes Studiendesign: Patientinnen und Patienten sowie Studienpersonal waren aufgrund der unterschiedlichen Verabreichung des Studienmedikaments sowie der verschiedenen Therapieoptionen unverblindet.

²⁾ Unzureichende Angaben zur Beurteilung von Carry-over- und Periodeneffekten.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte kann aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer nicht abschließend beurteilt werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 281102

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle ¹⁾	-	-	-	-	-
Akute cTTP-Ereignisse	Nein ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
Subakute cTTP-Ereignisse	Nein ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
Neurologische Symptome	Nein ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Nein ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾

¹⁾ Das vorliegende Studiendesign der Crossover-Studie ist zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet. Das Verzerrungspotential wird daher nicht bewertet.

²⁾ Offenes Studiendesign.

³⁾ Nicht bewertbar aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer.

Abkürzungen: cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; ITT: Intention to Treat; n. b.: nicht bewertbar.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie 281102

Studie 281102 Allgemeine Angaben	Gesamt-Prophylaxe-Kohorte ¹⁾		Prophylaxe-Kohorte		On-Demand-Kohorte ²⁾	
	rADAMT S13 – SoC ³⁾	SoC – rADAMT S13 ³⁾	rADAMT S13 – SoC	SoC – rADAMT S13	rADAMT S13	SoC
Randomisiert, n (%)	22 (100)	26 (100)	22 (100)	23 (100)	2 (100)	4 (100)
FAS ⁴⁾ , n (%)	22 (100)	25 (96,2) ⁵⁾	k. A.	k. A.	2 (100)	4 (100)
MFAS ⁴⁾ , n (%)	21 (95,5)	25 (96,2)	k. A.	k. A.	2 (100)	4 (100)
Sicherheitspopulation ⁴⁾ , n (%)	22 (100)	26 (100)	k. A.	k. A.	2 (100)	4 (100)
On-Demand-Kohorte abgeschlossen, n (%)	-	-	-	-	2 (100)	3 (75,0)
Übergang in Prophylaxe-Kohorte, n (%)	-	-	-	-	0 (0)	3 (75,0)
Periode 1 + 2 abgeschlossen (kontrolliert), n (%)	22 (100)	24 (92,3)	k. A.	k. A.	-	-
Studie (Periode 1–3) abgeschlossen, n (%)	19 (86,4)	22 (84,6)	k. A.	k. A.	-	-
In Studie (Periode 3) verbleibend, n (%)	3 (14,3)	2 (8,0)	k. A.	k. A.	-	-
Abbruch der Studie, n (%)	0 (0)	2 (7,7)	k. A.	k. A.	0 (0)	1 (25,0)
Aufgrund von: Andere	0 (0)	2 (7,7) ⁵⁾⁶⁾			0 (0)	1 (25,0) ⁷⁾
Mediane Behandlungsdauer in Periode 1 + 2 in Monaten (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer in Periode 1 + 2 in Monaten (min; max)	N = 49 ⁸⁾					
rADAMTS13	6,7 (0,2; 19,4)		k. A.	k. A.	-	-
SoC	6,9 (0,2; 21,4)					

¹⁾ Die Gesamt-Prophylaxe-Kohorte umfasst alle Personen, die ursprünglich in die Prophylaxe-Kohorte randomisiert wurden und 3 Personen aus der On-Demand-Kohorte, die nach Abklingen des akuten Ereignisses in die Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind.

²⁾ 1 Person nahm zweimal in der On-Demand-Kohorte teil. Einmal wurde sie zur rADAMTS13-Behandlung randomisiert und nach Beendigung der On-Demand-Kohorte unter einer neuen Probandennummer zur SoC-Behandlung. Diese Person wechselte anschließend in die Prophylaxe-Kohorte.

³⁾ Personen in der Behandlungssequenz rADAMTS13 – SoC erhielten in Periode 1 rADAMTS13 und in Periode 2 SoC. Personen in der Behandlungssequenz SoC – rADAMTS13 erhielten in Periode 1 SoC und in Periode 2 rADAMTS13.

⁴⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

⁵⁾ 1 Person in der Prophylaxe-Kohorte wurde von der Studie ausgeschlossen, da sie eine iTTP aufwies und somit nicht die Aufnahmekriterien der Studie erfüllte.

⁶⁾ 1 Person schloss die Behandlung in der On-Demand-Kohorte ab und wechselte in die Prophylaxe-Kohorte; diese Person brach die Studie in der Prophylaxe-Kohorte aufgrund der Entscheidung des Prüfpersonals nach einer allergischen Reaktion auf die SoC-Behandlung ab. Dieselbe Person wurde später erneut in die Studie in der Prophylaxe-Kohorte aufgenommen und erhielt eine andere SoC-Behandlung (FVIII anstelle von S/D-Plasma) und eine neue Probandennummer.

⁷⁾ 1 Person schloss die On-Demand-Behandlung mit SoC ab und brach die Studie nach dem Auflösen des Ereignisses ab.

⁸⁾ Angaben beziehen sich periodenübergreifend auf die Sicherheitspopulation für Personen unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; iTTP: immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; k. A.: keine Angabe; MFAS: Modified Full Analysis Set; S/D: Solvent/Detergent; SoC: Standard of Care.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation, Studie 281102

Studie 281102 Charakterisierung der Studienpopulation	Prophylaxe-Kohorte		On-Demand-Kohorte	
	rADAMTS13 – SoC N = 22	SoC – rADAMTS13 N = 23	rADAMTS13 N = 2	SoC N = 4
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	32,8 (16,4) 40,0 (3; 54)	29,7 (18,0) 27,0 (5, 68)	20,0 (0) 20,0 (20; 20)	22,5 (13,4) 24,5 (5; 36)
<i>Altersgruppe, n (%)</i> ≥ 18 Jahre 12 bis < 18 Jahre 6 bis < 12 Jahre < 6 Jahre	17 (77) 1 (5) 1 (5) 3 (14)	16 (70) 3 (13) 3 (13) 1 (4)	2 (100) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	3 (75) 0 (0) 0 (0) 1 (25)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	9 (41) 13 (59)	9 (39) 14 (61)	1 (50) 1 (50)	3 (75) 1 (25)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch asiatisch schwarz oder afroamerikanisch mehrere nicht angegeben	16 (73) 2 (9) 0 (0) 0 (0) 4 (18)	14 (61) 3 (13) 1 (4) 0 (0) 5 (22)	1 (50) 1 (50) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	2 (50) 0 (0) 1 (25) 1 (25) 0 (0)
Jegliche cTTP-Vorbehandlung, n (%)	22 (100)	23 (100)	2 (100)	3 (75)
<i>Vorherige cTTP-Behandlung, n (%)</i> FFP S/D-Plasma FVIII:vWF-Konzentrate	16 (73) 6 (27) 0 (0)	16 (70) 4 (17) 3 (13)	1 (50) 0 (0) 1 (50)	2 (50) 1 (25) 0 (0)
<i>Alter bei Diagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	18,5 (16,3) 19,5 (0; 50)	15,2 (19,4) 4,0 (0; 58)	0,7 (0,4) 0,7 (0,4; 1,0)	7,5 (9,1) 4,0 (1; 21)
<i>Lansky/Karnofsky Performance-Score, n (%)</i> > 90 50 bis 90 < 50	15 (68) 7 (32) 0 (0)	15 (65) 8 (35) 0 (0)	1 (50) 1 (50) 0 (0)	2 (50) 2 (50) 0 (0)
<i>Anamnese von akuten TTP-Ereignissen (in den letzten 12 Monaten), n (%)</i> ja nein	5 (23) 17 (77)	2 (9) 21 (91)	0 (0) 2 (100)	2 (50) 2 (50)
<i>Anamnese von subakuten TTP-Ereignissen (in den letzten 12 Monaten), n (%)</i> ja nein	3 (14) 19 (86)	2 (9) 21 (91)	1 (50) 1 (50)	0 (0) 4 (100)
<i>Genetische Mutation bestätigt vor Screening, n (%)</i> ja nein	k. A. k. A.	k. A. k. A.	2 (100) 0 (0)	4 (100) 0 (0)
<i>ADAMTS13-Aktivitätslevel vor Studieneinschluss</i> MW (SD) Median (min; max)	N = 18 3,9 (2,7) k. A.	N = 23 3,1 (2,9) k. A.	N = 2 0,9 (1,3) 0,9 (0; 1,8)	N = 4 3,0 (2,5) 3,4 (0; 5,0)

Abkürzungen: cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; FFP: Fresh Frozen Plasma; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; S/D: solvent/detergent; SoC: Standard of Care; TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; vWF: von-Willebrand-Faktor.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie 281102 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie 281102 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In der Studie 281102 traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)

Tabelle 11: Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)

Studie 281102 Akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)	rADAMTS13 N = 45 ¹⁾ n (%)	SoC N = 45 ¹⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Anzahl Personen mit Ereignis	1 (2) ²⁾	1 (2)	k. A. ³⁾

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

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

³⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten nicht berücksichtigt).

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

Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)

Tabelle 12: Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt); Studie 281102 (Periode 1+2), Prophylaxe-Kohorte (Datenschnitt: 11.08.2023)

Studie 281102 Subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)	rADAMTS13 N = 45 ¹⁾ n (%)	SoC N = 45 ¹⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Anzahl Personen mit Ereignis	1 (2)	6 (13)	k. A. ²⁾

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

²⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten nicht berücksichtigt).

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

Neurologische Symptome

*Tabelle 13: Neurologische Symptome; Studie 281102 (Periode 1 + 2), Prophylaxe-Kohorte
(Datenschnitt: 11.08.2023)*

Studie 281102 Neurologische Symptome	rADAMTS13 N = 45 ¹⁾ n (%)	SoC N = 45 ¹⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Anzahl Personen mit Ereignis	4 (9)	7 (15)	k. A. ²⁾

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

²⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten nicht berücksichtigt).

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.

3.4 Lebensqualität

Die Daten zur Lebensqualität werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt (s. Tabelle 5).

3.5 Sicherheit

In der Studie 281102 wurden alle UE berücksichtigt, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende/Studienabbruch auftraten. In die Sicherheitsanalyse wurden daher auch die Daten der PK-I, die Daten der Personen, die nach Abschluss der On-Demand-Phase in die Prophylaxe-Kohorte übergegangen sind, sowie die zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase einbezogen (n = 4), sodass die Sicherheitspopulation 49 Personen umfasst. Die mediane Beobachtungsdauer für Periode 1 und 2 ist mit 6,7 Monaten während der rADAMTS13-Behandlung und 6,9 Monaten während der SoC-Behandlung vergleichbar. Für die Personen, die nur in der On-Demand-Kohorte (N = 3) behandelt wurden, ist die Beobachtungszeit deutlich verkürzt.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden (siehe Kapitel 2.3.3.).

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023)

Studie 281102 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	rADAMTS13 N = 49 ¹⁾	SoC N = 49 ¹⁾	RR [95%-KI] p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	42 (86)	44 (90)	-
schweren UE	4 (8)	8 (16)	k. A. ²⁾
SUE	1 (2)	8 (16)	k. A. ²⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	1 (2)	k. A. ²⁾

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

²⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten nicht berücksichtigt).

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

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ (bzw. mind. 10 Personen) unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung; Studie 281102 (PK-I + Periode 1 + 2), Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 11.08.2023)

Studie 281102 UE jeglichen Schweregrads MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	rADAMTS13 N = 49 ¹⁾ n (%)	SoC N = 49 ¹⁾ n (%)	RR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (51)	22 (45)	k. A.²⁾
COVID-19	5 (10)	3 (6)	k. A. ²⁾
Nasopharyngitis	7 (14)	6 (12)	k. A. ²⁾
Infektion der oberen Atemwege	6 (12)	3 (6)	k. A. ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (18)	12 (24)	k. A.²⁾
Thrombozytopenie	5 (10)	9 (18)	k. A. ²⁾
Erkrankungen des Immunsystems	1 (2)	5 (10)	k. A.²⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (12)	4 (8)	k. A.²⁾
Erkrankungen des Nervensystems	18 (37)	14 (29)	k. A.²⁾
Kopfschmerzen	13 (27)	11 (22)	k. A. ²⁾
Migräne	6 (12)	2 (4)	k. A. ²⁾
Gefäßerkrankungen	7 (14)	4 (8)	k. A.²⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (24)	9 (18)	k. A.²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (37)	16 (33)	k. A.²⁾
Abdominalschmerz	4 (8)	6 (12)	k. A. ²⁾
Diarrhö	7 (14)	2 (4)	k. A. ²⁾
Übelkeit	5 (10)	3 (6)	k. A. ²⁾
Erbrechen	5 (10)	6 (12)	k. A. ²⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (14)	12 (24)	k. A.²⁾
Pruritus	2 (4)	5 (10)	k. A. ²⁾
Urtikaria	0 (0)	7 (14)	k. A. ²⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (14)	10 (20)	k. A.²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (22)	14 (29)	k. A.²⁾
Fatigue	2 (4)	7 (14)	k. A. ²⁾
Untersuchungen	5 (10)	6 (12)	k. A.²⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (12)	11 (22)	k. A.²⁾

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

²⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten nicht berücksichtigt).

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK: Pharmakokinetik; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Einzig in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ und dem dazugehörigen Preferred Term „Kopfschmerzen“ traten bei $\geq 5\%$ der Personen schwere UE auf. Unter rADAMTS13-Behandlung traten bei N = 4 (8 %) bzw. N = 3 (6 %) und unter SoC-Behandlung bei N = 5 (10 %) bzw. N = 4 (8 %) schwere UE in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ bzw. im Preferred Term „Kopfschmerzen“ auf. Geeignete Effektschätzer liegen nicht vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE traten in keiner Systemorganklasse und keinem Preferred Term bei $\geq 5\%$ der Personen auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es waren keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von rADAMTS13

rADAMTS13 (Adzyna[®]) ist zugelassen als Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Die Zulassung erfolgte unter „Außergewöhnlichen Umständen“, da es aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war umfassendere Daten zu diesem Arzneimittel zu erhalten [2].

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung als prophylaktische EET 40 I.E./kg Körpergewicht rADAMTS13 einmal alle 2 Wochen. Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden. Im Falle einer akuten TTP-Episode wird die folgende Dosis von rADAMTS13 zur Behandlung akuter TTP-Episoden empfohlen: 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1, 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2 und 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis 2 Tage nach Abklingen der akuten Episode [5].

In die für die Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie 281102 wurden Patientinnen und Patienten mit einer dokumentierten Diagnose einer schweren erblichen ADAMTS13-Defizienz und ADAMTS13-Aktivität < 10 % im Alter von 0 bis 70 Jahren eingeschlossen.

In der Studie 281102 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung untersucht. Zusätzlich wurden Patientinnen und Patienten mit akuten cTTP-Ereignissen in der On-Demand-Kohorte mit rADAMTS13 oder SoC (plasmabasierte Therapie) behandelt. Nach Behandlung und Auflösung des akuten Ereignisses konnten die Patientinnen und Patienten aus der On-Demand-Kohorte in die Prophylaxe-Kohorte übergehen. Daten zur Akutbehandlung in der On-Demand Kohorte wurden vom pU nicht in Modul 4 dargestellt und zur Bewertung herangezogen. Aufgrund der kleinen Fallzahl (N = 6) und kurzen Behandlungsdauer werden diese Analysen ebenfalls als wenig aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Es lassen sich somit keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 in der bedarfsorientierten Behandlung ableiten. Die Dosierung und Behandlungsdauer von rADAMTS13 erfolgte Fachinformation-konform.

Die Studienpopulation wurde in Europa (Vereinigtes Königreich: N = 9; Frankreich: N = 8; Polen: N = 6; Deutschland und Spanien: jeweils N = 4; Österreich und Italien: jeweils N = 1), den USA (N = 10) und Japan (N = 5) rekrutiert. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen.

Aufgrund der Zulassung von rADAMTS13 unter „Außergewöhnlichen Umständen“ wird die EMA neue Informationen zum Nutzen-Risiko-Profil jährlich bewerten. Die Langzeitsicherheit wird durch die finalen Ergebnisse der Studie 281102 und der Extensionsstudie 3002 sowie in einer Sicherheitsstudie nach der Markteinführung (PASS) weiter untersucht [2].

4.2 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Studie 281102 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene zweiphasige Cross-over-Studie, gefolgt von einer einarmigen Extensionsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 als prophylaktische und bedarfsorientierte (On-Demand) Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit schwerer cTTP untersucht. Die Studie besteht aus 3 aufeinanderfolgenden Perioden von jeweils 6 Monaten. In Periode 1 erhielten die Patientinnen und Patienten die Behandlung gemäß zugeteilter Intervention (1:1-Randomisierung auf rADAMTS13 oder SoC). In Periode 2 wechselten die Patientinnen und Patienten die Behandlung auf die alternative Intervention (rADAMTS13 oder SoC).

In Periode 3 wurden dann alle Personen mit rADAMTS13 behandelt. Nach Abschluss von Periode 3 konnten die Studienteilnehmenden in die einarmige Extensionsstudie 3002 übergehen. Zur Beantwortung der Fragestellung für die Nutzenbewertung werden die vergleichenden RCT-Phasen (Periode 1 und 2) zur Prophylaxe-Behandlung herangezogen.

Für die Nutzenbewertung wird der von der EMA angeforderte, zweite Datenschnitt vom 11.08.2023 verwendet. Für diese nicht präspezifizierte Interimsanalyse liegt kein Studienbericht vor, sodass auf die Zulassungsdokumente zu Tag 120 verwiesen wurde. Der erste und präspezifizierte Datenschnitt vom 12.08.2022 wird aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer nicht herangezogen. Die Studie wurde zum 30.05.2024 abgeschlossen. Ein Studienbericht für den finalen Datenschnitt lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut Angaben des pU noch nicht vor. Jedoch war die Beobachtung von Periode 1 und 2 für alle in der Prophylaxe-Kohorte eingeschlossenen Personen bereits zum Datenschnitt vom 11.08.2023 abgeschlossen, sodass davon ausgegangen wird, dass der finale Datenschnitt keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für den vergleichenden Beobachtungszeitraum gegenüber dem Datenschnitt vom 11.08.2023 liefert.

Die Stichprobengröße für die Studie 281102 wurde nicht auf Grundlage einer Fallzahlberechnung ausgewählt, sondern orientiert sich aufgrund der Durchführbarkeit bei dieser sehr seltenen Erkrankung an der verfügbaren Anzahl an Patientinnen und Patienten mit cTTP. Der primäre Endpunkt sollte nicht durch einen formalen Signifikanztest bewertet werden. Insgesamt sollten etwa 42 erwachsene Personen (≥ 18 Jahre) und 15 jugendliche (> 12 bis ≤ 17 Jahre) oder pädiatrische (< 12 Jahre) Personen in diese Studie aufgenommen werden.

Studienpopulation

In der Studie 281102 wurden nach Angaben in Modul 4 insgesamt 50 Personen (N = 45 Prophylaxe-Kohorte, N = 5 On-Demand-Kohorte) randomisiert, die jeweils mindestens einmal eine Intervention erhielten. Nach der Randomisierung wurden 24 Personen (N = 22 Prophylaxe-Kohorte, N = 2 On-Demand-Kohorte) der rADAMTS13-Behandlung zugeordnet und 26 Personen der SoC-Behandlung (N = 23 Prophylaxe-Kohorte, N = 3 On-Demand-Kohorte). Bezüglich des Patientenflusses liegen jedoch diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und den Studienunterlagen vor. Aus den Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, wie viele Personen in die Prophylaxe-Kohorte randomisiert wurden. Es ist jedoch beschrieben, dass insgesamt 6 Personen in die On-Demand-Kohorte, N = 2 der rADAMTS13-Behandlung und N = 4 (Modul 4: N = 3) der SoC-Behandlung, randomisiert wurden. Von den 6 Personen schlossen 5 die On-Demand-Kohorte ab und davon wechselten 3 Personen unter SoC-Behandlung in die Prophylaxe-Kohorte. Laut Angaben in Modul 4 wechselte neben den 3 Personen der SoC-On-Demand-Behandlung auch 1 Person der rADAMTS13-On-Demand-Behandlung in die Prophylaxe-Kohorte. Gemäß den Studienunterlagen sind somit insgesamt 48 Personen in die Gesamt-Prophylaxe-Kohorte randomisiert worden (N = 22 zur rADAMTS13-Behandlung, N = 26 zur SoC-Behandlung) (siehe Tabelle 9). Es ist unklar, wie die Abweichungen im Patientenfluss zwischen Modul 4 und den Studienunterlagen zu erklären sind. Der Patientenfluss wird daher als nicht in Gänze nachvollziehbar bewertet. Zudem ist unklar, warum sich die Wirksamkeitsanalysen nur auf die Prophylaxe-Kohorte (N = 45) beziehen und die Sicherheitsanalysen neben der Prophylaxe-Kohorte auch Personen aus der On-Demand-Kohorte (N = 49) berücksichtigen.

In der Gesamt-Prophylaxe-Kohorte haben alle Patientinnen und Patienten unter rADAMTS13-Behandlung (N = 22) und 24 Personen unter SoC-Behandlung die bewertungsrelevanten Perioden 1 und 2 abgeschlossen. 2 Personen unter SoC-Behandlung brachen die Studie ab: 1 Person wies eine immunvermittelte TTP (iTTP) auf und erfüllte somit nicht die Aufnahmekriterien der Studie, die zweite Person brach aufgrund der Entscheidung des Prüfpersonals nach einer allergischen Reaktion auf die SoC-Behandlung die Studie ab. Dieselbe Person wurde später erneut in die Studie

in der Prophylaxe-Kohorte aufgenommen und erhielt eine andere SoC-Behandlung (FVIII anstelle von S/D-Plasma) und eine neue Probandennummer.

Die mediane Beobachtungsdauer für Periode 1 und 2 war mit 6,7 Monaten während der rADAMTS13-Behandlung und 6,9 Monaten während der SoC-Behandlung vergleichbar. Für die Personen, die nur in der On-Demand-Kohorte (N = 3) behandelt wurden, ist die Beobachtungszeit deutlich verkürzt. Angaben für die mediane Behandlungsdauer konnten nicht identifiziert werden. Die Patientencharakteristika zu Baseline waren unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung sowohl in der Prophylaxe- als auch der On-Demand-Kohorte größtenteils vergleichbar (Tabelle 10). In der Prophylaxe-Kohorte waren 77 % der Patientinnen und Patienten unter rADAMTS13-Behandlung und 70 % unter SoC-Behandlung ≥ 18 Jahre. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war europäischer Abstammung (ca. 67 %). Vor Studieneinschluss wurden die Patientinnen und Patienten der Prophylaxe-Kohorte unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung am häufigsten mit FFP (73 % bzw. 70 %), gefolgt von S/D-Plasma (27 % bzw. 17 %) und am seltensten mit FVIII:vWF-Konzentraten (0 % bzw. 13 %) behandelt. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wies einen Lansky/Karnofsky Performance-Score > 90 auf. Die mittleren ADAMTS13-Aktivitätslevel vor Studieneinschluss lagen bei 3,9 unter rADAMTS13-Behandlung (N = 18) und bei 3,1 unter SoC-Behandlung (N = 23). Unterschiede zwischen den Behandlungssequenzen in der Prophylaxe-Kohorte zeigen sich im medianen Alter mit 40,0 Jahren unter rADAMTS13-Behandlung und 27,0 Jahren unter SoC-Behandlung. In der On-Demand-Kohorte waren die 2 Personen unter rADAMTS13-Behandlung und die 3 Personen unter SoC-Behandlung ≥ 18 Jahre sowie 1 Person unter SoC-Behandlung < 6 Jahre. Bis auf 1 Person unter SoC-Behandlung waren alle Patientinnen und Patienten der On-Demand-Kohorte mit einer plasmabasierten Therapie vorbehandelt.

Studienmedikation

In der Studie 281102 erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm intravenös 40 I. E./kg Körpergewicht rADAMTS13 einmal alle 2 Wochen als prophylaktische EET. Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe konnte je nach klinischem Ansprechen auf 40 I. E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden. Personen in der On-Demand-Kohorte bekamen zur Behandlung akuter TTP-Episoden 40 I. E./kg Körpergewicht rADAMTS13 an Tag 1, 20 I. E./kg Körpergewicht an Tag 2 und ab Tag 3 einmal täglich 15 I. E./kg Körpergewicht bis 2 Tage nach Abklingen der akuten Episode. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor wie hoch die anfängliche Häufigkeit der prophylaktischen Behandlung mit rADAMTS13 war. Laut Fachinformation betrug diese bei 35 Personen (76,1 %) alle 2 Wochen und bei 9 Personen (19,6 %) einmal wöchentlich [5]. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine intravenöse plasmabasierte SoC-Behandlung (FFP, gepooltes S/D-behandeltes Plasma oder FVIII:vWF-Konzentrate). Die Dosierung erfolgte nach Ermessen des Prüfpersonals, einmal wöchentlich oder alle 2 Wochen.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer nicht beurteilt. Ein Crossover-Design setzt Auswertungsstrategien voraus, die die Verbundenheit der Daten berücksichtigt. Diese wurden vom pU nicht berücksichtigt. Ein Crossover-Design liefert nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn Carry-over-Effekte vernachlässigbar sind und Periodeneffekte in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt wurden. Der Carry-over-Effekt beschreibt, ob Behandlungseffekte der 1. Behandlungsperiode in der 2. Behandlungsperiode fortbestehen. Periodeneffekte beschreiben allgemeine Unterschiede zwischen den Behandlungsperioden. Angaben des pU, inwieweit beide Voraussetzungen erfüllt sind, konnten jedoch nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In der Studie 281102 traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ist jedoch zu beachten, dass das vorliegende Studiendesign der Crossover-Studie zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet ist. Der Endpunkt ist irreversibel und kann daher im Crossover-Design nicht sinnvoll untersucht werden.

4.4 Morbidität

Für die Wirksamkeitsendpunkte legt der pU Auswertungen zu Periode 1 und 2 für alle randomisierten Personen (entsprechend ihrer Behandlungszuweisung) in der Prophylaxe-Kohorte (N = 45) vor. Es ist unklar, warum die Personen der On-Demand-Kohorte, die nach Abklingen des akuten Ereignisses in die Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind (N = 3), nicht in den Analysen berücksichtigt wurden.

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde der patientenrelevante Endpunkt „Neurologische Symptome“ für die Nutzenbewertung herangezogen. Der primäre Endpunkt „Akute cTTP-Ereignisse“ wurde trotz fehlender unmittelbarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da das Auftreten akuter cTTP-Ereignisse einen für die Therapiesteuerung wichtigen Parameter darstellen. Der sekundäre Endpunkt „Subakute cTTP-Ereignisse“ setzt sich aus patientenrelevanten Komponenten und Komponenten unklarer Patientenrelevanz zusammen und wurde daher in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Die Endpunkte „Nierenfunktionsstörung“, „Abdominalschmerzen“ und „Glukokortikoidgabe“ werden als nicht patientenrelevant eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird als patientenrelevant eingestuft. Der pU legt aufgrund der geringen Rücklaufquoten jedoch keine Daten vor.

Für den Endpunkt „Neurologische Symptome“ liegen keine geeigneten Effektschätzer vor. Zum Datenschnitt vom 11.08.2023 traten periodenübergreifend bei 4 Personen (9 %) unter rADAMTS13-Behandlung und 7 Personen (15 %) unter SoC-Behandlung neurologische Symptome auf.

Eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die Morbidität ist aufgrund der fehlenden Effektschätzer nicht möglich.

4.5 Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte altersentsprechend anhand der Instrumente „Short Form-36 Health Survey“ (SF-36) und „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL). Der pU legt mit Verweis auf die geringen Rücklaufquoten keine Daten in Modul 4 vor. Periodenübergreifend lagen die Rücklaufquoten des SF-36 geringfügig unter 70 %, die des PedsQL deutlich unter 70 %.

Eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die Lebensqualität ist nicht möglich.

4.6 Sicherheit

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

Die mediane Beobachtungsdauer ist periodenübergreifend mit 6,7 Monaten während der rADAMTS13-Behandlung und 6,9 Monaten während der SoC-Behandlung vergleichbar.

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

Es liegen keine geeigneten Effektschätzer vor. Zum Datenschnitt vom 11.08.2023 traten bei 4 Personen (8 %) unter rADAMTS13-Behandlung und 8 Personen (16 %) unter SoC-Behandlung schwere UE und bei 1 Person (2 %) unter rADAMTS13-Behandlung und 8 Personen (16 %) unter SoC-Behandlung SUE auf. Keine Person unter rADAMTS13-Behandlung und 1 Person (2 %) unter SoC-Behandlung brach die Studienmedikation aufgrund eines UE ab.

UE jeglichen Schweregrads traten bei 86 % unter rADAMTS13-Behandlung und bei 90 % unter SoC-Behandlung auf. Zu den am häufigsten berichteten UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse gehörten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (51 % unter rADAMTS13-Behandlung; 45 % unter SoC-Behandlung).

Einzig in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ und dem dazugehörigen Preferred Term „Kopfschmerzen“ traten bei ≥ 5 % der Personen schwere UE auf. Unter rADAMTS13-Behandlung traten bei 4 Personen (8 %) bzw. 3 Personen (6 %) und unter SoC-Behandlung bei 5 Personen (10 %) bzw. 4 Personen (8 %) schwere UE in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ bzw. im Preferred Term „Kopfschmerzen“ auf. SUE traten in keiner Systemorganklasse und keinem Preferred Term bei ≥ 5 % der Personen auf. UE von besonderem Interesse waren nicht präspezifiziert.

Eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Effektschätzer nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

rADAMTS13 ist zugelassen als Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Die Nutzenbewertung von rADAMTS13 basiert auf der zulassungsbegründenden Studie 281102, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen zweiphasigen Crossover-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 als prophylaktische und bedarfsorientierte (On-Demand) Behandlung im Vergleich zu SoC bei Patientinnen und Patienten mit schwerer cTTP.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter rADAMTS13 ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 281102

Studie 281102 Darstellung der Ergebnisse	rADAMTS13 N = 45		SoC N = 45		rADAMTS13 vs. SoC	Effekt
Mortalität						
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer	
Todesfälle ²⁾	49	0 (0)	49	0 (0)	-	\leftrightarrow
Morbidität						
	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert	
Neurologische Symptome	45	4 (9)	45	7 (15)	k. A.	n. b.
Sicherheit⁵⁾⁶⁾						
Unerwünschte Ereignisse	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert	
Schwere UE	49	4 (8)	49	8 (16)	k. A.	n. b.
SUE	49	1 (2)	49	8 (16)	k. A.	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	49	0 (0)	49	1 (2)	k. A.	n. b.

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

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

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

⁴⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten nicht berücksichtigt).

⁵⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁶⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

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

Referenzen

1. **Baxalta.** 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 hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura (hTTP) (Upshaw-Schulman Syndrome); clinical study protocol [unveröffentlicht]. Stand 18.11.2021.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Adzyna (International non-proprietary name: rADAMTS13): European public assessment report EMEA/H/C/006198/0000 [online]. 30.05.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adzyna-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, et al.** Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol* 2023;118(5):529-546.
4. **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):1584-1596.
5. **Takeda.** ADZYNMA 500/1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 08.2024. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: rADAMTS13 (ADZYNMA), Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13 Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 29.08.2024.
7. **Takeda Pharmaceuticals.** Data cut: day 120, summary of clinical efficacy (addendum) [unveröffentlicht]. 06.01.2024.
8. **Takeda Pharmaceuticals.** Data cut: day 120, summary of clinical safety (addendum) [unveröffentlicht]. 05.01.2024.
9. **Takeda Pharmaceuticals.** 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]); protocol (TAK-755-281102), SAS output day 120 [unveröffentlicht]. 13.05.2024.
10. **Takeda Pharmaceuticals.** 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]); statistical analysis plan, version 4.0 [unveröffentlicht]. 13.05.2024.

11. **Takeda Pharmaceuticals.** 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]); Zusatzanalysen zur Charakterisierung der Studienpopulation [unveröffentlicht]. Stand: 29.08.2024.
12. **Takeda Pharmaceuticals.** 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]); interim clinical study report TAK-755-281102 [unveröffentlicht]. Stand: 14.02.2023.