



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

rADAMTS13 (Apadamtase alfa)(ADAMTS13-Mangel)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Nutzenbewertung	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH.....	42
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	67
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Sandra Habbig und Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Universitätsklinik Köln.....	71

5.4	Stellungnahme von Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE).....	76
5.5	Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	84
D.	Anlagen	106
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	106

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs rADAMTS13 (Apadamtase alfa) am 1. September 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. August 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

rADAMTS13 (Apadamtase alfa) als Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-22) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von rADAMTS13 (Apadamtase alfa) nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von rADAMTS13 (Apadamtase alfa) (Adzynma) gemäß Fachinformation

Adzynma ist eine Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Adzynma ist für alle Altersgruppen geeignet.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Evidenzgrundlage:

Studie 281102

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie 281102 vor. 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 von Patientinnen und Patienten mit cTTP untersucht.

In der Studie 281102 wurde rADAMTS13 mit einer Standardtherapie (SoC – Standard of Care, plasmabasierte Therapie) verglichen.

Die Studie besteht aus 3 aufeinanderfolgenden Perioden von jeweils 6 Monaten. In Periode 1 erhielten die Patientinnen und Patienten die Behandlung gemäß zugeteilter Intervention. In Periode 2 wechselten die Patientinnen und Patienten die Behandlung auf die alternative Intervention. In Periode 3 wurden dann alle Personen mit rADAMTS13 behandelt. Nach Abschluss von Periode 3 konnten die Studienteilnehmenden in die einarmige Extensionsstudie 3002 übergehen. Für die Nutzenbewertung werden die vergleichenden RCT-Phasen (Periode 1 und 2) zur Prophylaxe-Behandlung herangezogen.

Patientinnen und Patienten aus der On-Demand-Kohorte konnten nach Behandlung und Auflösung des akuten Ereignisses in die Prophylaxe-Kohorte übergehen. Daten zur Akutbehandlung in der On-Demand-Kohorte wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht herangezogen, da diese Analysen aufgrund der kleinen Fallzahl (N=6) und der kurzen Behandlungsdauer als wenig aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingeschätzt werden.

Die Dosierung und Behandlungsdauer mit rADAMTS13 erfolgte Fachinformationskonform.

Es wurden insgesamt 48 Personen in die Gesamt-Prophylaxe-Kohorte randomisiert (N=22 zur rADAMTS13-Behandlung, N=26 zur SoC-Behandlung).

In die 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.

Der primäre Endpunkt der Studie 281102 sind akute TTP-Ereignisse unter prophylaktischer Behandlung.

Die Studie wurde in Studienzentren in Europa, USA und Japan durchgeführt und im Oktober 2017 begonnen. Die Studie wurde zum 30. Mai 2024 abgeschlossen.

Für die Nutzenbewertung wird der von der EMA angeforderte und nicht präspezifizierte, zweite Datenschnitt vom 11. August 2023 verwendet. Ein Studienbericht für den finalen Datenschnitt zum 30. Mai 2024 lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vor. Die Beobachtung von Periode 1 und 2 war jedoch für alle in der Prophylaxe-Kohorte eingeschlossene Personen bereits zum Datenschnitt vom 11. August 2023 abgeschlossen, sodass davon ausgegangen wird, dass der finale Datenschnitt keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn für den vergleichenden Beobachtungszeitraum gegenüber dem Datenschnitt vom 11. August 2023 liefert.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von rADAMTS13 (Apadamtase alfa) wie folgt bewertet:

Der pharmazeutische Unternehmer hat Daten zur Akutbehandlung aus der Studie 281102 im Dossier nicht herangezogen, da diese Analysen aufgrund der kleinen Fallzahl (N=6) und der kurzen Behandlungsdauer als wenig aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingeschätzt wurden. Diese Einschätzung wird vom G-BA geteilt.

Damit erlauben die vorliegenden Daten aus der Studie 281102 Aussagen zum Zusatznutzen von rADAMTS13 nur für Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten. Daher erachtet der G-BA eine Unterteilung der Patientenpopulation bezüglich der akuten bzw. prophylaktischen Behandlung mit rADAMTS13 als sachgerecht:

a) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

a) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Mortalität

Todesfälle

Todesfälle wurden im Rahmen der Studie 281102 innerhalb der Sicherheitsendpunkte von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Studienende bzw. Studienabbruch erhoben.

Es traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

Der Endpunkt „Todesfälle“ ist irreversibel und kann daher in einem Crossover-Studiendesign nicht sinnvoll untersucht werden. Das vorliegende Studiendesign ist somit nicht geeignet, um die Anzahl von Todesfällen zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.

Morbidität

akute cTTP-Ereignisse

Die Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse während der prophylaktischen Behandlung der cTTP stellt den primären Endpunkt der Studie 281102 dar.

Akute cTTP-Ereignisse waren definiert als gleichzeitiges Auftreten einer Thrombozytopenie, gemessen über die Thrombozytenzahl, und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA), gemessen über eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH).

Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit rADAMTS13 und einer Behandlung mit Standard of Care (SoC) für die Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse während der prophylaktischen Behandlung der cTTP.

Die Thrombozytenzahl und die LDH stellen Laborparameter dar und sind damit nicht unmittelbar patientenrelevant. Zudem liegt keine Validierung der Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte vor.

Das Auftreten akuter cTTP-Ereignisse kann einen für die Therapiesteuerung wichtigen Parameter darstellen und wird ergänzend dargestellt.

subakute cTTP-Ereignisse

Subakute cTTP-Ereignisse waren in der Studie 281102 definiert als das zeitgleiche Auftreten von mindestens 2 Kriterien (Thrombozytopenie (gemessen über die Thrombozytenzahl), MAHA (gemessen über eine Erhöhung der LDH) sowie ein organspezifisches Anzeichen oder Symptom), wobei mindestens ein Kriterium die Definition einer Thrombozytopenie oder einer MAHA erfüllte.

Für den Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC vor.

Beim Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher sowohl symptomatische als auch nicht-symptomatische Komponenten umfasst. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung kann allein die Veränderung in den genannten Laborparametern (Thrombozytenzahl, LDH) ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Die präspezifizierten symptomatischen Komponenten werden als patientenrelevant erachtet. Im Dossier und in der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer erläutert, dass alle subakuten cTTP-Ereignisse auch jeweils mit Symptomen verbunden waren. Im Rahmen einer Prüfung der einzelnen subakuten Ereignisse, die in der Auswertung zur Nutzenbewertung auftraten, konnte jedoch nicht festgestellt werden, dass jedes subakute Ereignis mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Darüber hinaus ist unsicher, welche organspezifischen Symptome in der vorliegenden Studie in die Auswertungen eingegangen sind, da diese nicht vollständig genannt werden. Damit bleibt unklar, welche weiteren Ereignisse im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden.

Im Ergebnis wird der Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse daher in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet und lediglich ergänzend dargestellt.

Neurologische Symptome

Die Neurologische Symptome umfassten das Auftreten von Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Gedächtnisproblemen, Reizbarkeit, Parästhesien, Dysarthrie, Dysphonie, Sehstörungen, fokale oder allgemeine motorische Symptome einschließlich Krampfanfälle.

Es ergeben sich bedeutsame Unsicherheiten daraus, dass die Symptome nicht abschließend benannt werden und unklar bleibt, welche weiteren Symptome im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden.

Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rADAMTS13 und SoC im Endpunkt neurologische Symptome.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde altersentsprechend anhand der Instrumente SF-36 (Short Form-36 Health Survey) und PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit Verweis auf die geringen Rücklaufquoten keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Periodenübergreifend lagen die Rücklaufquoten des SF-36 geringfügig unter 70 % und die des PedsQL deutlich unter 70 %.

Damit liegen keine Daten vor und eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht möglich.

Nebenwirkungen

In der Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende bzw. Studienabbruch auftraten, berücksichtigt. In die Sicherheitsanalyse wurden damit 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, sodass die Sicherheitspopulation 49 Personen umfasste. Es wurden keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen für die Nutzenbewertung vorgelegt. Bei der Ergebnisinterpretation ist daher zu beachten, dass die berichteten UE teilweise auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden.

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

In der Studie 281102 trat im Interventionsarm bei 86 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf; im Vergleichsarm waren es 90 % der Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Sicherheitspopulation der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von rADAMTS13 im Vergleich zu SoC.

Für den Endpunkt SUE wird insgesamt von einem Vorteil für rADAMTS13 gegenüber SoC ausgegangen.

Die Beurteilung des Ausmaßes dieses Vorteils ist jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere aus der protokollgemäßen Erfassung von TTP-Manifestationen (Ereignisse der Grunderkrankung) als UE in Verbindung mit der insgesamt geringen Anzahl der in der Studie beobachteten Ereignisse.

schwere UE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse“ sowie „Abbruch wegen UE“ liegt in der Sicherheitspopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es waren keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten, liegen aus der Studie 281102 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer Standardtherapie (Standard of Care (SoC)) vor.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Mortalität traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Der Endpunkt „Todesfälle“ ist irreversibel und kann daher in einem Crossover-Studiendesign nicht sinnvoll untersucht werden. Das vorliegende Studiendesign ist somit nicht geeignet, um die Anzahl von Todesfällen zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.

Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität werden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet, weil nicht gezeigt werden konnte, dass jedes Ereignis in der Studie mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung konnte allein die Veränderung in den entsprechenden Laborparametern ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt neurologische Symptome in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen für den Endpunkt SUE einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von rADAMTS13 im Vergleich zu SoC. Insgesamt wird von einem Vorteil für rADAMTS13 gegenüber SoC ausgegangen. Die Schätzung dieses Vorteils ist jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Bewertung liegen die Ergebnisse einer RCT vor.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird auf Studienebene aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte wird aus folgenden Gründen als hoch bewertet:

Der pharmazeutische Unternehmer gibt in der Stellungnahme an, p-Werte für alle Endpunkte unter Verwendung des McNemar-Tests berechnet zu haben. Der McNemar Test wird aufgrund der Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten als geeignet für die Auswertung der dichotomen Endpunkte in der Studie angesehen und die p-Werte werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten bezüglich dieser p-Werte aufgrund der fehlenden Angaben zur konkreten Spezifizierung des Tests und fehlender nachvollziehbarer Informationen darüber, wie sie konkret berechnet wurden.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer relative Risiken (RR) als Effektschätzer für alle Endpunkte zusammen mit verbundenen und unverbundenen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Bezüglich dieser Relativen Risiken zusammen mit den jeweiligen 95 %-KI liegen jedoch keine Informationen vor, mit

welcher Methodik sie berechnet wurden. Für das 95%-KI liegt lediglich die Information zur Verbundenheit vor. Die Relativen Risiken und die verbundenen 95%-KI werden als geeignet für die Bewertung angesehen. Aus den fehlenden Angaben zu ihrer Berechnung ergeben sich in der vorliegenden Studiensituation jedoch relevante Unsicherheiten.

Die Aussagekraft der Nachweise wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Der pharmazeutische Unternehmer hat Daten zur Akutbehandlung aus der Studie 281102 im Dossier nicht herangezogen, da diese Analysen aufgrund der kleinen Fallzahl (N=6) und der kurzen Behandlungsdauer als wenig aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingeschätzt wurden. Diese Einschätzung wird vom G-BA geteilt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten, liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Adzynma“ mit dem Wirkstoff „rADAMTS13“.

Adzynma wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

rADAMTS13 ist zugelassen zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Adzynma ist für alle Altersgruppen geeignet.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten
- b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

a) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Für die Bewertung des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten, liegen aus der Studie 281102 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer Standardtherapie (Standard of Care (SoC)) vor.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Mortalität traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

Der Endpunkt „Todesfälle“ ist irreversibel und kann daher in einem Crossover-Studiendesign nicht sinnvoll untersucht werden. Das vorliegende Studiendesign ist somit nicht geeignet, um die Anzahl von Todesfällen zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.

Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität werden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet, weil nicht gezeigt werden konnte, dass jedes Ereignis in der Studie mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung konnte allein die Veränderung in den entsprechenden Laborparameter ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt neurologische Symptome in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen für den Endpunkt SUE einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von rADAMTS13 im Vergleich zu SoC. Insgesamt wird von einem Vorteil für rADAMTS13 gegenüber SoC ausgegangen. Die Schätzung dieses Vorteils ist jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten, als nicht quantifizierbarer ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Der pharmazeutische Unternehmer hat Daten zur Akutbehandlung aus der Studie 281102 im Dossier nicht herangezogen, da diese Analysen aufgrund der kleinen Fallzahl (N=6) und der kurzen Behandlungsdauer als wenig aussagekräftig für die Nutzenbewertung eingeschätzt wurden. Diese Einschätzung wird vom G-BA geteilt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten, liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von zwei Herleitungsschritten, welche die Ermittlung einer Prävalenzrate der cTTP im Jahr 2022 auf der Basis von fünf Studien und die anschließende Berücksichtigung des GKV-Anteils umfassen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze könnte hingegen höher liegen als vom pharmazeutischen Unternehmer angesetzt, da es auch Veröffentlichungen gibt, die höhere Prävalenzangaben beinhalten. Letztlich bleibt unklar, welche Prävalenzangabe eine sinnvolle Obergrenze darstellt. Die Prävalenz der cTTP variiert in Abhängigkeit von der betrachteten Population und spezifisch für Deutschland liegen keine epidemiologischen Angaben für die cTTP vor. Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Prävalenzdaten auf das Jahr 2024.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adzyna (Wirkstoff: rADAMTS13 (Apadamtase alfa)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Dezember 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/adzyna-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit rADAMTS13 muss durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Patientinnen und Patienten sowie ärztlichem Fachpersonal, die rADAMTS13 anwenden bzw. verschreiben, geeignetes Schulungsmaterial auszuhändigen, welches im Wesentlichen die für die jeweiligen Adressaten geeigneten Informationen zum Umgang mit den unter rADAMTS13 möglicherweise auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen im häuslichen Gebrauch von rADAMTS13 umfasst.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Februar 2025).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) werden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus (2021 für Erwachsene bzw. 2017 für Kinder unter 1 Jahr) – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht für Erwachsene: 77,7 kg und durchschnittliches Körpergewicht für Kinder unter 1 Jahr: 7,6 kg)².

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021 für Erwachsene und 2017 für Kinder unter 1 Jahr), www.gbe-bund.de

a) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
rADAMTS13	einmal alle 14 Tage (prophylaktische Therapie bei Kindern) bis einmal alle 14 Tage (prophylaktische Therapie bei Erwachsenen)	26,1 ³	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
rADAMTS13	<u>Prophylaktische Therapie</u> 40 I. E./kg KG einmal alle 14 Tage	<u>Prophylaktische Therapie bei Kindern</u> 304 I. E. alle 2 Wochen <u>Prophylaktische Therapie bei Erwachsenen</u> 3108 I. E. alle 2 Wochen	<u>Prophylaktische Therapie bei Kindern</u> 1 × 304 I. E. alle 2 Wochen <u>Prophylaktische Therapie bei Erwachsenen</u> 1 × 3108 I. E. alle 2 Wochen	<u>Prophylaktische Therapie bei Kindern</u> 304 I. E. an 26,1 Tagen <u>Prophylaktische Therapie bei Erwachsenen</u> 3108 I. E. an 26,1 Tagen	7934,4 IE (26,1 * 304 I. E.) bis 81118,8 I.E. (26,1 * 3108 I. E.)

³ Untere Grenze: Anzahl Behandlungen mit rADAMTS13 für die prophylaktische Behandlung bei Kindern entsprechend FI; obere Grenze: Anzahl Behandlungen mit rADAMTS13 für die prophylaktische Behandlung bei Erwachsenen entsprechend FI

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

a) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Adzynma 500 I. E.	1 PLI	2.306,82 €	1,77 €	128,45 €	2.176,60 €
Adzynma 1500 I. E.	1PLI	6.805,13 €	1,77 €	385,35 €	6.418,01 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
rADAMTS13	Einmal täglich über 7 Tage (bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Kindern) bis einmal täglich über	7 ⁴	1	7

⁴ Untere Grenze: Anzahl Behandlungen mit rADAMTS13 für die Behandlung einer akuten Episode bei Kindern entsprechend FI; obere Grenze: Anzahl Behandlungen mit rADAMTS13 für die Behandlung einer akuten Episode bei Erwachsenen entsprechend FI

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	7 Tage (bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Erwachsenen)			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
rADA MTS13	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode</u> 40 I. E./kg KG an Tag 1 20 I. E./kg KG an Tag 2 15 I. E./kg KG an Tagen 3 bis 7	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Kindern</u> 304 I. E. an Tag 1 152 I. E. an Tag 2 114 I. E. an Tagen 3 bis 7 <u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Erwachsene</u> n 3108 I. E. an Tag 1 1554 I. E. an Tag 2	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Kindern</u> 1 x 304 I. E. an Tag 1 1 x 152 I. E. an Tag 2 Jeweils 1 x 114 I. E. an Tagen 3 bis 7 <u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Erwachsene</u> n 1 x 3108 I. E. an Tag 1 1 x 1554 I. E. an Tag 2 Jeweils 1 x 1165,5 I. E.	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Kindern</u> 304 I. E. = 1 Tag 152 I. E. = 1 Tag Jeweils 114 I. E. an 5 Tagen <u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Erwachsene</u> 3108 I. E. = 1 Tag 1554 I. E. = 1 Tag Jeweils 1165,5 I. E. an 5 Tagen	1026 (304 + 152 + 5*114) I. E. bis 10 489,5 (3108 + 1554 + 5*1165,5)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		1165,5 I. E. an Tagen 3 bis 7	an Tagen 3 bis 7		

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Adzynma 500 I. E.	1 PLI	2.306,82 €	1,77 €	128,45 €	2.176,60 €
Adzynma 1500 I. E.	1PLI	6.805,13 €	1,77 €	385,35 €	6.418,01 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu rADAMTS13 (ADZYNMA); ADZYNMA 500/1500 I. E: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: August 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von rADAMTS13 (Apadamtase alfa) beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Dezember 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 30. Januar 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Januar 2025 4. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

rADAMTS13 (Apadamtase alfa) (ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP))

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BANz AT 31.03.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff rADAMTS13 (Apadamtase alfa) wie folgt ergänzt:

rADAMTS13 (Apadamtase alfa)

Beschluss vom: 20. Februar 2025

In Kraft getreten am: 20. Februar 2025

BAnz AT 10.04.2025 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2024):

Adzynma ist eine Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Adzynma ist für alle Altersgruppen geeignet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

rADAMTS13 (Apadamtase alfa) 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

c) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von rADAMTS13 (Apadamtase alfa):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

d) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von rADAMTS13 (Apadamtase alfa):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Dezember 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 30. Januar 2025, sofern nicht anders indiziert.

c) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

– Endpunktkategorie	– Effektrichtung/ – Verzerrungspotential	– Zusammenfassung
– Mortalität	– n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
– Morbidität	– ↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
– Gesundheitsbezogene Lebensqualität	– ∅	Es liegen keine Daten vor.
– Nebenwirkungen	– ↑	Vorteil im Endpunkt SUE.
Erläuterungen: – ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit – ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit – ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit – ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit – ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied – ∅: Es liegen keine Daten vor. – n. b.: nicht bewertbar		

Studie 281102: multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene, zweiphasige Cross-over Studie],

rADAMTS13 vs. Standard of Care (SoC) (beinhaltet FFP (Fresh Frozen Plasma) (i. v.), gepooltes S/D (Solvent/Detergent)-behandeltes Plasma (i. v.) oder Faktor VIII: von-Willebrand-Faktor-Konzentrate (i. v.))

Mortalität

Endpunkt	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Todesfälle ^d	Es liegen keine geeigneten Daten vor.				

Morbidität

Endpunkt	rADAMTS13	SoC	rADAMTS13 vs. SoC
----------	-----------	-----	-------------------

	N ^e	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^e	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik					
Neurologische Symptome	45	4 (9)	45	7 (15)	0,86 [0,49; 1,51] 0,76
akute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)^b					
	45	1 (2)	45	1 (2)	1,00 [0,25; 4,00] 1,0
Endpunkt	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^e	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^e	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^a
subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	45	1 (2)	45	6 (13)	0,17 [0,04; 0,67] 0,006

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen^f

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	49	42(86)	49	44(90)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	49	1(2)	49	8(16)	0,13 [0,03; 0,50] 0,0005
Schwere unerwünschte Ereignisse	49	4 (8)	49	8 (16)	0,50 [0,25; 1,00] 0,08
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	49	0(0)	49	1(2)	n. a. [n. a.; n. a.] 0,50

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 10 % unter rADAMTS13- und SoC-Behandlung; SOC und PT)					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC	49	25 (51)	49	22 (45)	1,14 [0,86; 1,50] 0,45
COVID-19, PT	49	5(10)	49	3 (6)	1,67 [0,90; 3,10] 0,22
Nasopharyngitis, PT	49	7(14)	49	6(12)	1,17 [0,69; 1,97] 0,77
Infektion der oberen Atemwege, PT	49	6(12)	49	3(6)	2,00 [1,14; 3,52] 0,03
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC	49	9(18)	49	12(24)	0,75 [0,47; 1,19] 0,31
Thrombozytopenie, PT	49	5(10)	49	9(18)	0,56 [0,30; 1,03] 0,10
Erkrankungen des Immunsystems, SOC	49	1(2)	49	5(10)	0,20 [0,05; 0,80] 0,02
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC	49	6(12)	49	4(8)	1,50 [0,85; 2,64] 0,29
Erkrankungen des Nervensystems, SOC	49	18(37)	49	14(29)	1,29 [0,93; 1,78] 0,18
Kopfschmerzen, PT	49	13(27)	49	11(22)	1,18 [0,80; 1,74] 0,52
Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC

Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	N ^c	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)</i>	N ^c	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)</i>	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Migräne, PT	49	6(12)	49	2(4)	3,00 [1,35; 6,68] 0,008
Gefäßerkrankungen, SOC	49	7(14)	49	4(8)	1,75 [1,04; 2,95] 0,03
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC	49	12(24)	49	9(18)	1,33 [0,89; 1,99] 0,24
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC	49	18(37)	49	16(33)	1,13 [0,81; 1,56] 0,60
Abdominalschmerz, PT	49	4(8)	49	6(12)	0,67 [0,33; 1,33] 0,39
Diarrhö, PT	49	7(14)	49	2(4)	3,50 [1,53; 8,01] 0,002
Übelkeit, PT	49	5(10)	49	3(6)	1,67 [0,90; 3,10] 0,22
Erbrechen, PT	49	5(10)	49	6(12)	0,83 [0,45; 1,55] 0,56
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, SOC	49	7(14)	49	12(24)	0,58 [0,35; 0,98] 0,04
Pruritus, PT	49	2(4)	49	5(10)	0,40 [0,15; 1,07] 0,11

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Urtikaria, PT	49	0(0)	49	7(14)	n. a. [n. a.; n. a.] 0,0002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, SOC	49	7(14)	49	10(20)	0,70 [0,41; 1,18] 0,26
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC	49	11(22)	49	14(29)	0,79 [0,52; 1,19] 0,34
Fatigue, PT	49	2(4)	49	7(14)	0,29 [0,11; 0,76] 0,01
Untersuchungen, SOC	49	5(10)	49	6(12)	0,83 [0,45; 1,55] 0,56
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, SOC	49	6(12)	49	11(22)	0,55 [0,31; 0,96] 0,03
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. primärer Endpunkt der Studie 281102</p> <p>c. Sicherheitspopulation: Anzahl der Patienten und Patientinnen 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.</p> <p>d. Das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie ist zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet.</p> <p>e. Anzahl randomisierter Personen in der Prophylaxe-Kohorte bezieht sich auf den Studienzeitraum der Periode 1+2</p> <p>f. Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.</p> <p>g. Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95 %-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.</p> <p>h. Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. a. = nicht anwendbar; PT = Preferred Terms; RR = Relatives Risiko; SoC = Standard of Care; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

d) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

– Endpunktkategorie	– Effektrichtung/ – Verzerrungspotential	– Zusammenfassung
– Mortalität	– ∅	Es liegen keine Daten vor.
– Morbidität	– ∅	Es liegen keine Daten vor.
– Gesundheitsbezogene Lebensqualität	– ∅	Es liegen keine Daten vor.
– Nebenwirkungen	– ∅	Es liegen keine Daten vor.
– Erläuterungen: – ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit – ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit – ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit – ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit – ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied – ∅: Es liegen keine Daten vor. – n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

und

b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

ca. 60 bis 90 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adzynma (Wirkstoff: rADAMTS13 (Apadamtase alfa)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Dezember 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/adzynma-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit rADAMTS13 muss durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers allen Patientinnen und Patienten sowie ärztlichem Fachpersonal, die rADAMTS13 anwenden bzw. verschreiben, geeignetes Schulungsmaterial auszuhändigen, welches im Wesentlichen die für die jeweiligen Adressaten geeigneten Informationen zum Umgang mit den unter rADAMTS13 möglicherweise auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen im häuslichen Gebrauch von rADAMTS13 umfasst.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- b) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
rADAMTS13	56 809,26 € - 391 829,38 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

- c) Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 zur Akutbehandlung erhalten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
rADAMTS13	15 236,20 € - 55 697,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 10.04.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

rADAMTS13 als Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff rADAMTS13 eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 30. Januar 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff rADAMTS13 (ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff rADAMTS13 (ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** rADAMTS13
- **Handelsname:** Adzyna
- **Therapeutisches Gebiet:** ADAMTS13-Mangel (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1109)

Modul 1

(PDF 380,73 kB)

Modul 2

(PDF 439,64 kB)

Modul 3

(PDF 893,46 kB)

Modul 4

(PDF 1,82 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1111/>

02.12.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff rADAMTS13 (ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purp)
Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 802,19 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 298,92 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 216,36 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2024
 - Mündliche Anhörung: 06.01.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - rADAMTS13 - 2024-09-01-D-1109*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff rADAMTS13 (ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura)

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Januar 2025 um 15:02 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff rADAMTS13 (Apadamtase alfa)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	19.12.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.12.2024
Prof. Dr. med. Sandra Habbig, Universitätsklinik Köln Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Universitätsklinik Köln	23.12.2024
Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, Facharzt f. Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)	23.12.2024
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	24.12.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda GmbH						
Frau Dr. Brück	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Fanter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr PD Dr. Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Serdani-Neuhaus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Universitätsklinik Köln						
Frau Prof. Dr. Habbig	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)						
Herr Dr. Hassenpflug	nein	ja	ja	ja	ja	nein
GTH, DGHO						
Herr Prof. Dr. Bommer	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Miesbach	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	19.12.2024
Stellungnahme zu	rADAMTS13/ADZYNMA®
Stellungnahme von	Takeda GmbH <i>Byk-Gulden-Straße 2</i> <i>78467 Konstanz Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA, Dossier-Nummer 2024-09-01-D-1109) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (IQWiG Bericht Nr. 1890, Dossierbewertung Auftrag G24-22) für den Wirkstoff rADAMTS13 wurden am 02.12.2024 veröffentlicht.</p> <p>rADAMTS13 ist für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen:</p> <p><i>Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) (1).</i></p> <p>Die nachfolgenden Absätze beleuchten die entscheidenden Aspekte im Detail:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die cTTP ist eine sehr seltene und sehr schwere Erkrankung2. Bisherige Therapieoptionen mit plasmabasierten Therapien (PBT) ermöglichen keine ausreichende Behandlung und unterliegen schweren Limitationen3. Die Enzyersatztherapie mit rADAMTS13 verbessert bedeutsam die Therapie der cTTP4. Für rADAMTS13 wurde die erste RCT im Anwendungsgebiet generiert	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zu 1) Die cTTP ist eine sehr seltene und sehr schwere Erkrankung</u></p> <p>Die kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) ist eine seltene, lebensbedrohliche Bluterkrankung, bedingt durch einen Mangel von ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains), was zu rezidivierenden thrombotischen Mikroangiopathien führt. Diese verursachen sowohl akute als auch subakute Manifestationen und resultieren in langfristigen Organschäden.</p> <p>Die klinischen Erscheinungsbilder der cTTP sind sehr heterogen und erschweren aufgrund der Seltenheit der Erkrankung häufig die Diagnose (2). cTTP-Ereignisse führen zu ischämischen Funktionsstörungen oder Schäden, die von kleinen Hämatomen bis zum Tod reichen können, wobei das Mortalitätsrisiko bei jeder neuen Episode dem der ersten akuten Episode entspricht (3). Besonders in der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für akute cTTP-Ereignisse, die sowohl die werdende Mutter als auch das ungeborene Kind gefährden (4). Eine multinationale Chart Review Studie zeigte, dass 28 % der Patienten nach einer TTP-Manifestation Organschäden erlitten, wobei neurologische, renale und kardiale Schäden am häufigsten waren (5). Die Belastung durch wiederkehrende TTP-Ereignisse und die daraus resultierenden Folgeerkrankungen ist erheblich (6).</p> <p><u>Zu 2) Bisherige Therapieoptionen mit plasmabasierten Therapien (PBT) ermöglichen keine ausreichende Behandlung und unterliegen schweren Limitationen</u></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor der Einführung des rekombinanten ADAMTS13 (ADZYNMA®), war die Behandlung der cTTP lediglich mit plasmabasierten Therapien (PBT) wie frischem gefrorenen Plasma (FFP) möglich. Diese sind jedoch nicht auf den ADAMTS13 Gehalt standardisiert, sodass eine ausreichende Krankheitskontrolle nicht gesichert ist.</p> <p>Die ADAMTS13-Spiegel können durch den bisherigen Therapiestandard PBT oft nicht ausreichend erhöht werden, um Durchbruchereignisse zu verhindern (6). Trotz der Behandlungsmöglichkeit mit PBT gelang es bei 70% der Patienten nicht, subakute Symptome vollständig und dauerhaft zu kontrollieren (7). Durch Durchbruchereignisse können langfristige Organschäden und schwere Morbiditätsereignisse wie arterielle thromboembolische Erkrankungen, Niereninsuffizienz oder neurologische Störungen entstehen (4).</p> <p>Neben der unzureichenden Wirksamkeit der PBT treten häufig immunologische Reaktionen auf eine PBT auf, die regelmäßig bei einem großen Teil der Patienten entweder prophylaktisch oder akut mit Kortikosteroiden und Antihistaminika behandelt werden müssen (8, 9).</p> <p>In der Studie 281102 wurden Patienten eingeschlossen, die eine PBT-Gabe vertragen, dennoch traten auch bei ihnen im Verlauf der Studie diverse immunologische Reaktionen auf (Tabelle 1, Sicherheitsendpunkte Modul 4).</p> <p>Zudem stellt die PBT durch die hohen zu verabreichenden Volumina eine körperliche Belastung für die Patienten dar, wobei insbesondere bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten auf eine Volumenüberlastung während der Behandlung geachtet werden muss (10). Jede Gabe von PBT birgt ein geringes Infektionsrisiko, das sich durch regelmäßige Anwendungen, wie bei cTTP-Patienten, kumuliert.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>FFP-Infusionen sind aufgrund des hohen Volumens zeitaufwändig, wodurch die Patienten stark in ihrem Alltag eingeschränkt sind (9). Die Verfügbarkeit von PBT hängt zudem von der Verfügbarkeit von Plasmaspenden ab und ist somit begrenzt.</p> <p><u>Zu 3) Die Enzyersatztherapie mit rADAMTS13 verbessert bedeutsam die Therapie der cTTP</u></p> <p>Mit der Einführung von rADAMTS13 hat sich die Therapiesituation der cTTP-Patienten bedeutsam verbessert.</p> <p>Rekombinantes ADAMTS13 ist die erste zielgerichtete und steuerbare Enzyersatztherapie für cTTP. Die genaue Menge des zugeführten ADAMTS13 ist standardisiert, was eine präzisere Substitution und verbesserte Krankheitskontrolle ermöglicht.</p> <p>Auch die Wirksamkeit bei cTTP-Symptomen und – Ereignissen konnte in der Studie 281102 gezeigt werden, insbesondere für die subakuten Ereignisse (Dossier, Modul 4, (11, 12)).</p> <p>Gleichzeitig zeigt sich, dass unter rADAMTS13 deutlich weniger immunologische Reaktionen dokumentiert wurden als unter Exposition mit SoC (Tabelle 1).</p>	

Tabelle 1: Anzahl der Patienten UE, der mit Hypersensitivitätsreaktionen verbunden ist nach SOC und PT

281102	Periode 1 + 2	
	rADAMTS13	SoC
N	49	49
Anzahl der Patienten UE, der mit Hypersensitivitätsreaktionen verbunden ist nach SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)		
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	0 (0%)	5 (10%)
Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)	0 (0%)	4 (8%)
Allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	0 (0%)	2 (4%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	3 (2%)	12 (24%)
Pruritus (PT)	2 (4%)	5 (10%)
Ausschlag (PT)	1 (2%)	4 (8%)
Urtikaria (PT)	0	7 (14%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0 (0%)	4 (8%)
Allergische Transfusionsreaktion (PT)	0 (0%)	3 (6%)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	0 (0%)	1 (2%)

Dies zeigte sich sowohl in der Gabe der Glukokortikoide, die unter der Therapie mit rADAMTS13 signifikant geringer ausfiel als unter SoC, als auch in den Endpunkten der Sicherheit (Dossier, Modul 4).

Des Weiteren kann rADAMTS13 als kurzzeitiger Bolus angewendet werden, nach ärztlicher Anleitung auch selbständig von den Patienten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu Hause. Dadurch die Patienten haben eine geringere Belastung im Alltag (12). Zudem ermöglicht rADAMTS13 eine höhere ADAMTS13-Dosierung bei reduziertem Volumen, was besonders für kardiovaskulär vorbelastete Patienten und Kinder vorteilhaft ist.</p> <p>rADAMTS13 ist unabhängig von begrenzt verfügbaren Plasmaspenden und eliminiert auch das Infektionsrisiko, das bei lebenslanger Prophylaxe besteht.</p> <p><u>Zu 4) Für rADAMTS13 wurde die erste RCT im Anwendungsgebiet generiert</u></p> <p>Trotz der extremen Seltenheit der Erkrankung und der diagnostischen Herausforderungen der cTTP wurde mit der Studie 281102 eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) durchgeführt. Bislang ermangelt es in dem Therapiegebiet der cTTP an vergleichenden Studien, weshalb die vorliegende Studie nicht nur für die vorliegende Nutzenbewertung, sondern für die Indikation cTTP insgesamt die bestverfügbare Evidenz darstellt.</p> <p>Der Europäische Assessment Report bestätigt, dass die EMA ein Cross-Over-Design als statistisch effizienteste RCT in dieser kleinen Population anerkannte, um vergleichende Evidenz zu ermöglichen. Der EPAR bestätigt außerdem, dass das Design ohne Washout-Phase aufgrund der Risiken niedriger ADAMTS13-Spiegel akzeptiert wird (13). Obwohl daraus unvermeidbare Verzerrungseffekte resultieren, gibt es relevante</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkte, die unabhängig von potenziellen Carry-over-Effekten sind, wie z.B. allergische Reaktionen, die in der Regel unmittelbar nach der Medikamentenverabreichung auftreten.</p> <p>Zudem stellt es in einer klinischen Studie eine Herausforderung dar, die frühzeitige Prävention schwerwiegender Langzeitfolgen, wie sie für die cTTP charakteristisch sind, adäquat abzubilden (4, 6, 7). Der G-BA geht selbst innerhalb des Versorgungsforschungsprojektes zur TTP-Leitlinie auf die Relevanz einer frühzeitigen Beobachtung des klinischen Bildes und Vorbeugung schwerwiegender Schäden ein (14). Trotz dieser Limitationen konnten eine randomisierte, kontrollierte Studie im Vergleich zu SoC durchgeführt werden und klinisch relevante Vorteile unter rADAMTS13 gegenüber dieser in Bezug auf Morbidität und Sicherheit gezeigt werden.</p> <p>In der Studie 281102 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der Morbidität bezüglich des Auftretens subakuter Ereignisse (rADAMTS13, n =1 (2%) vs. SoC, n =6 (13%), OR: 0,148 [0; 0,994] p= 0,0491).</p> <p>Genauso zeigte sich in der Studie unter rADAMTS13 insgesamt in den Sicherheitsendpunkten wie SUE (rADAMTS13, n =1 (2%) vs. SoC, n =8 (9%), OR: 0,104 [0; 0,696], p= 0,0143), schwere UE (rADAMTS13, n =4 (8%) vs. SoC, n =8 (16%), OR: 0,104 [0,135; 1,543], p= 0,2177) und UE, die zum Studienabbruch führen (rADAMTS13, n =0 (0%) vs. SoC, n =1 (2%), OR: 0 [0; 18,999], p= 0,3148) klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur SoC mit PBT.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Verbesserung der Therapie von cTTP-Patienten unter rADAMTS13 ist somit klinisch relevant. Die vorliegende Evidenz ist aus Sicht von Takeda geeignet, um diesen Vorteil abzuleiten.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Ungeachtet der Herausforderungen des Anwendungsgebietes hat Takeda mit der Studie 281102 eine RCT durchgeführt, welche in der cTTP distinguert die bestverfügbare Evidenz darstellt. Trotz der Limitationen konnten Vorteile von rADAMTS13 zur bisherigen Standardtherapie in Endpunkten der Morbidität und Sicherheit gezeigt werden. Im Vergleich zur PBT ist eine Therapie mit rADAMTS13 besser steuerbar, ermöglicht eine verbesserte Krankheitskontrolle, besitzt Vorteile im Nebenwirkungsprofil und reduziert die Belastung der Patienten im Alltag. In der Gesamtschau trägt rADAMTS13 zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Versorgung bei, die einen klaren Zusatznutzen in einem unterversorgten Anwendungsgebiet zeigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.17 Z. 1 ff.	<p>Subakute Ereignisse</p> <p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u></p> <p><i>„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.</i></p> <p><i>Patientenrelevanz</i></p>	<p><i>„subakute cTTP-Ereignisse</i></p> <p>Subakute cTTP-Ereignisse waren in der Studie 281102 definiert als das zeitgleiche Auftreten von mindestens 2 Kriterien (Thrombozytopenie (gemessen über die Thrombozytenzahl), MAHA (gemessen über eine Erhöhung der LDH) sowie ein organspezifisches Anzeichen oder Symptom), wobei mindestens ein Kriterium die Definition einer Thrombozytopenie oder einer MAHA erfüllte.</p> <p>Für den Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC vor.</p> <p>Beim Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher sowohl symptomatische als auch nicht-symptomatische Komponenten umfasst. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung kann allein die Veränderung in den genannten Laborparametern (Thrombozytenzahl, LDH) ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Als Laborparameter stellen Thrombozytenzahl, LDH und Serumkreatinin keine unmittelbar patienten-relevanten 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 Nutzen-bewertung dargestellt.</i></p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Bei cTTP-Patienten können auch unspezifische Symptome, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Fieber, auftreten, die auf den ersten undifferenzierten Blick nicht eindeutig auf cTTP hindeuten müssen. Im Kontext einer diagnostizierten cTTP können diese Symptome hingegen von erfahrenen Ärzten durchaus im Zusammenhang mit den Laborparametern bewertet werden. Wenn diese Parameter auffällig sind, kann dies auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustands unter einer unzureichenden Therapie hinweisen.</p>	<p>werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Die präspezifizierten symptomatischen Komponenten werden als patientenrelevant erachtet. Im Dossier und in der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer erläutert, dass alle subakuten cTTP-Ereignisse auch jeweils mit Symptomen verbunden waren. Im Rahmen einer Prüfung der einzelnen subakuten Ereignisse, die in der Auswertung zur Nutzenbewertung auftraten, konnte jedoch nicht festgestellt werden, dass jedes subakute Ereignis mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Darüber hinaus ist unsicher, welche organspezifischen Symptome in der vorliegenden Studie in die Auswertungen eingegangen sind, da diese nicht vollständig genannt werden. Damit bleibt unklar, welche weiteren Ereignisse im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse daher in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch der G-BA führt in der Projektbeschreibung zur Förderung der TTP-Leitlinie aus (14), dass der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von TTP-Schüben eine hohe Relevanz zukommt, um schwerwiegende, häufig lebensbedrohliche Organschäden oder zu verhindern.</p> <p>Die Operationalisierung der subakuten Ereignisse in der Studie berücksichtigte die Einschätzung durch die Behandler, sodass unspezifische Symptome sorgfältig evaluiert wurden, ob sie der Grunderkrankung cTTP zuzuordnen waren.</p> <p>In der Studie 281102 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Auftretens subakuter Ereignisse (rADAMTS13, n =1 (2%) vs. SoC, n =6 (13%), OR: 0,148 [0; 0,994] p= 0,0491).</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Der Endpunkt subakute Ereignisse ist durch die notwendige Einschätzung der Prüfarzte klinisch nachvollziehbar operationalisiert und ist relevant für die Therapiesteuerung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung des klinisch relevanten Vorteiles im Endpunkt subakute Ereignisse aufgrund der unmittelbaren klinischen Relevanz in der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.34 Z. 40 ff.	<p>Verzerrungspotential</p> <p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u></p> <p><i>„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.“</i></p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Takeda stimmt der Einschätzung zum Verzerrungspotenzial in der Nutzenbewertung des G-BA im Grundsatz zu, und verweist in diesem Zusammenhang auf die besondere Herausforderung, die sich bei der Evidenzgenerierung im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt, wie auch in der Nutzenbewertung des G-BA bereits thematisiert wurde.</p> <p>Die Erzeugung vergleichender Evidenz stellt in ultraseltenen Indikationen wie der cTTP eine besondere Herausforderung dar. Im Regelfall wird aus diesem Grunde auf einarmige Studien ausgewichen. Takeda entschied sich dennoch für die Durchführung</p>	<p>Aus „Aussagekraft der Nachweise“:</p> <p>” Der pharmazeutische Unternehmer gibt in der Stellungnahme an, p-Werte für alle Endpunkte unter Verwendung des McNemar-Tests berechnet zu haben. Der McNemar Test wird aufgrund der Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten als geeignet für die Auswertung der dichotomen Endpunkte in der Studie angesehen und die p-Werte werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten bezüglich dieser p-Werte aufgrund der fehlenden Angaben zur konkreten Spezifizierung des Tests und fehlender nachvollziehbarer Informationen darüber, wie sie konkret berechnet wurden.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer RCT, um so erstmals im vorliegenden Anwendungsgebiet direktvergleichende Evidenz zu erzeugen. Die Realisierung der Zulassung und Nutzenbewertung zugrunde liegenden RCT war jedoch nur im Rahmen einer Crossover-Studie realisierbar, da solche Studien hinsichtlich der benötigten Fallzahl deutlich effizienter sind als klassische RCTs (15). Dass diese Studie dennoch nicht auf Überlegenheit gepowert war, unterstreicht die Herausforderung, die die Durchführung einer RCT in einer ultraseltenen Indikation darstellt.</p> <p>Wie der Studienbeschreibung im Dossier zu entnehmen ist, war in der bewerteten Studie keine Washout-Phase zwischen den Behandlungsperioden vorgesehen. Dies geschah insbesondere vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs einer wirksamen Prophylaxe in dieser vulnerablen Patientenpopulation. Eine Washout-Phase hätte somit bedeutet, dass die Patienten – entgegen ihrem medizinischen Bedarf – keine prophylaktische Therapie erhalten hätten und somit in dieser Phase untertherapiert gewesen wären. In Konsequenz der sich daraus unmittelbar ergebenden ethisch motivierten Entscheidung, auf eine Washout-Phase zu verzichten und in Verbindung mit den Wirkmechanismen der untersuchten Therapien, ist ein Carry over-Effekt jedoch als immanent anzunehmen, sodass dieser die Aussagesicherheit der gemessenen Effekte einschränkt. Takeda ist sich dieses Problems sehr wohl bewusst, verweist aber auf dessen Unabwendbarkeit, da</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch die Bestrebung, auch in dieser ultraseltenen Erkrankung vergleichende Evidenz mittels einer RCT erzeugen zu wollen, ein anderes als das gewählte Studiendesign nicht umsetzbar war, wie einleitend bereits ausgeführt wurde. Auch die EMA erkannte die Notwendigkeit einer Crossover-Studie vor dem Hintergrund der niedrigen Patientenzahlen sowie die fehlende Washout-Phase in Anbetracht einer möglichen Untertherapie als adäquat an (13).</p> <p>Für ein Vorliegen möglicher Periodeneffekte gibt es in der Studie keine inhaltliche Grundlage, da die Periodendauern von je 6 Monaten ein Kalenderjahr umfassen und somit alle Studienmedikationen im gesamten Jahr verabreicht wurden. Zudem sei auch hier auf die einschlägige wissenschaftliche Literatur (16) verwiesen: <i>"Das Vorliegen eines Periodeneffektes beeinträchtigt nicht die Schätzung des Behandlungseffektes."</i></p> <p>Hieraus folgt, dass die Diskussion möglicher Periodeneffekte unerheblich für das Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene ist.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Das Bestreben von Takeda, auch in dieser ultraseltenen Indikation vergleichende Evidenz mittels einer RCT zu erzeugen, begründet die Durchführung einer Crossover-Studie durch die deutlich höhere Effizienz dieser Studien im Vergleich zu klassischen RCTs (15), in</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welcher jedoch aufgrund der therapeutischen Notwendigkeit einer durchgehenden Prophylaxe in dieser Indikation das Einfügen einer Washout-Phase aus medizinisch-ethischen Gründen nicht vertretbar war. Hieraus ergeben sich unvermeidbar Carry over-Effekte, die aus Sicht von Takeda jedoch im Kontext der präsentierten vergleichenden Evidenz bewertet werden sollten. Im Gegensatz dazu beeinträchtigen mögliche Periodeneffekte die Schätzung von Behandlungseffekten nicht (16). Inhaltlich gab es in der Studie aufgrund der Periodendauern von jeweils 6 Monaten jedoch keine Grundlage das Vorliegen solcher Effekte überhaupt in Erwägung zu ziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beurteilung der beobachteten statistisch signifikanten Effekte unter Berücksichtigung der Unvermeidbarkeit von Carry over-Effekten im Kontext der vorliegenden Indikation.</p>	
<p>S. 24 Z. 29 f. S.34 Z. 39 f.</p>	<p>Auswertungsmethodik</p> <p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u></p> <p><i>„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.“</i></p>	<p>Aus „Aussagekraft der Nachweise“:</p> <p>” Der pharmazeutische Unternehmer gibt in der Stellungnahme an, p-Werte für alle Endpunkte unter Verwendung des McNemar-Tests berechnet zu haben. Der McNemar Test wird aufgrund der Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten als geeignet für die</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Ein Crossover-Design setzt Auswertungsstrategien voraus, die die Verbundenheit der Daten berücksichtigt. Diese wurden vom pU nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Takeda teilt die Einschätzung in der G-BA Nutzenbewertung nicht und verweist hierzu auf die wissenschaftliche Literatur (15, 16). Beispielhaft sei an dieser Stelle aus dem Artikel „Vom richtigen Umgang mit dem Crossover-Design in klinischen Studien“ im Dt. Ärzteblatt (15) zitiert: <i>„Crossover-Studien, in denen die Auswertung mit dem verbundenen t-Test (oder einem anderen Verfahren für paarige Stichproben) vorgenommen worden ist, sind methodisch fehlerhaft und leisten keinen Beitrag zur evidenzbasierten Beurteilung der geprüften Behandlungen.“</i> Die Autoren des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie u. Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz stellen darin am Beispiel des t-Tests explizit heraus, dass für die statistisch gültige Beurteilung von Behandlungseffekten ein unverbundener Test durchzuführen sei. Diese Vorgehensweise muss auch auf dichotome Variablen Anwendung finden. Takeda ist aus diesem Grund der Auffassung, dass die durchgeführten Auswertungen heranzuziehen sind, da diese in der Umsetzung der hier zitierten Quelle entsprechen.</p>	<p>Auswertung der dichotomen Endpunkte in der Studie angesehen und die p-Werte werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ergeben sich jedoch Unsicherheiten bezüglich dieser p-Werte aufgrund der fehlenden Angaben zur konkreten Spezifizierung des Tests und fehlender nachvollziehbarer Informationen darüber, wie sie konkret berechnet wurden.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u> Takeda verweist auf die einschlägige wissenschaftliche Literatur (15, 16) und zitiert einen wissenschaftlichen Übersichtsartikel des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie u. Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, wonach für die statistisch gültige Beurteilung von Behandlungseffekten in Crossover-Studien ein unverbundener Test durchzuführen sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz der Auswertungsmethodik durch den G-BA.</p>	
<p>S. 24 Z. 31 f. S. 35 Z. 26 f. S. 36 Z. 22 f.</p>	<p>Einschätzung zu den statistischen Auswertungen</p> <p><u>Nutzenbewertung G-BA:</u> „Bei nicht-seltenen Ereignissen ($\geq 5-10\%$) liefert das Odds Ratio keine gute Approximation für relative Risiken (RR), daher wäre die Berechnung relativer Risiken wünschenswert.“ „Eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die Morbidität ist aufgrund der fehlenden Effektschätzer nicht möglich.“ „Eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Effektschätzer nicht möglich.“</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p>	<p>Aus „Aussagekraft der Nachweise“: „Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer relative Risiken (RR) als Effektschätzer für alle Endpunkte zusammen mit verbundenen und unverbundenen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Bezüglich dieser Relativen Risiken zusammen mit den jeweiligen 95 %-KI liegen jedoch keine Informationen vor, mit welcher Methodik sie berechnet wurden. Für das 95%-KI liegt lediglich die Information zur Verbundenheit vor. Die Relativen Risiken und die verbundenen 95%-KI werden als geeignet für die Bewertung angesehen. Aus den</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Takeda teilt die Ablehnung des Odds Ratios zur Beurteilung der Behandlungseffekte in der Nutzenbewertung des G-BA nicht. Bei den Odds Ratios handelt es sich wie bei den Risk Ratios um relative Effektmaße, die auch in der Vergangenheit bereits durch den G-BA zur Beurteilung der Effektstärke berücksichtigt wurden (17-19). In diesem Zusammenhang ist es für Takeda nicht nachvollziehbar, dass der G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung nun selektiv von dieser Praxis abweicht. Unter welchen Voraussetzungen Odds Ratios als Approximationen für Risk Ratios Verwendung finden können, ist in diesem Zusammenhang von nachgelagerter Relevanz, da die Verwendung von Odds Ratios als Näherung für Risk Ratios nur in ausgewählten Situationen von Interesse ist (z.B. in Fall-Kontroll-Studien). Eine solche Situation liegt in diesem Verfahren jedoch nicht vor, sodass sich die in der vorliegenden Nutzenbewertung diskutierte Frage der Approximierbarkeit des Risk Ratios durch das Odds Ratio nicht stellt.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die von Takeda im Dossier präsentierten Odds Ratios sind relative Effektmaße, die auch in der Vergangenheit vom G-BA für die Beurteilung von Effekten zur Morbidität und Sicherheit herangezogen wurden. Die von Takeda präsentierten Analysen mittels Odds Ratio sind sachgerecht. Takeda sieht keinen Grund von dieser Praxis im aktuellen Verfahren abzuweichen.</p>	<p>fehlenden Angaben zu ihrer Berechnung ergeben sich in der vorliegenden Studiensituation jedoch relevante Unsicherheiten.</p> <p>„</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Heranziehen der von Takeda mit dem Dossier präsentierten Ergebnisse anhand der relativen Effektmaße Odds Ratio zur Bewertung der Effekte in der Morbidität und in der Sicherheit.</p>	
<p>S.33 Z. 35 ff.</p>	<p>Patientenfluss</p> <p>Nutzenbewertung G-BA:</p> <p><i>„Bezüglich des Patientenflusses liegen jedoch diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und den Studienunterlagen vor. [...] 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) berücksichtigt.“</i></p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Diskrepanzen zwischen Modul 4 und den Studienunterlagen beruhen auf den unterschiedlichen zugrundeliegenden Analysepopulationen. In der in Modul 4 dargestellten ITT-Population ist ein Patient, bei dem im Laufe der Studie eine iTTP diagnostiziert worden ist, enthalten, welcher aus der MFAS-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Population im CSR ausgeschlossen worden ist. Zudem bestand ein Unterschied durch den Ausschluss eines doppelt eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Weiterhin möchte Takeda hinsichtlich des Patientenflusses erläutern, dass Patienten aus der On-Demand-Kohorte, die zur Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind, aufgrund mehrfacher Erfassung nicht in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen wurden, um die Unabhängigkeit der Stichproben zu gewährleisten. Für die Sicherheitsanalysen wurden jedoch auch diese Patienten berücksichtigt, um ein umfassendes Bild der Sicherheitsereignisse zu erhalten. Dies führt zu einem geringfügigen Unterschied in den Patientenzahlen zwischen den Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
S.4 f. Z. 31 ff.	<p>Berechnung der GKV-Zielpopulation - Obergrenze</p> <p>Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG:</p> <p><i>„Die Obergrenze der Prävalenzrate könnte jedoch höher liegen als die vom pU gewählte Obergrenze von 1,14 pro 1 Million Personen (Europäer ohne Finnland, unbekannter Erhebungszeitraum) aus dem Jahr 2021 [7]. [...] Andererseits finden sich in einer anderen Veröffentlichung Hinweise, dass auch die umfangreichen Strategien</i></p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>zur Fall-identifikation in van Krogh et al. zur Identifikation einer relativ hohen Fallzahl mit cTTP beigetragen haben könnten [13]. Ferner liegen Veröffentlichungen vor, die höhere Prävalenzangaben aus Untersuchungen beinhalten, die auf Genomanalysen beruhen [14,15]. Diese sind jedoch als eher überschätzt anzusehen und beinhalten laut Autoren einen Hinweis, dass viele der identifizierten Patientinnen und Patienten undiagnostiziert bleiben könnten oder womöglich in der Neonatalperiode versterben [15].</i></p> <p><i>Letztlich bleibt unklar, welche Prävalenzangabe eine sinnvolle Obergrenze darstellt. Die Prävalenz der cTTP variiert in Abhängigkeit von der betrachteten Population [13] und spezifisch für Deutschland liegen keine epidemiologischen Angaben für die cTTP vor.“</i></p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Takeda stimmt dem IQWiG zu, dass die Angaben zur Prävalenz der cTTP in Abhängigkeit der betrachteten Population stark variieren und für Deutschland spezifisch keine epidemiologischen Angaben vorliegen. Vor diesem Hintergrund wurde im Dossier eine Herleitung der Patientenzahlen unter Einbezug einer Unsicherheitspanne vorgenommen, die die verfügbaren epidemiologischen Daten bestmöglich in Kontext setzt.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von zwei Herleitungsschritten, welche die Ermittlung einer Prävalenzrate der cTTP im Jahr 2022 auf der Basis von fünf Studien und die anschließende Berücksichtigung des GKV-Anteils umfassen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet.</p> <p>Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze könnte hingegen höher liegen als vom pharmazeutischen Unternehmer angesetzt, da es auch Veröffentlichungen gibt, die höhere Prävalenzangaben beinhalten. Letztlich bleibt unklar, welche Prävalenzangabe eine sinnvolle Obergrenze darstellt. Die Prävalenz der cTTP variiert in Abhängigkeit von der betrachteten Population und spezifisch für Deutschland liegen keine epidemiologischen Angaben für die cTTP vor. Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Prävalenzdaten auf das Jahr 2024.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits im Dossier dargelegt, wird die auf der Publikation von Zhao et al. (20) basierende Prävalenz geeigneter für die Obergrenze angesehen als die von Seidizadeh et al. (21) berechnete genetische Prävalenz. Nicht jede von Seidizadeh et al. identifizierte Mutation ist pathogen und impliziert eine Behandlungsbedürftigkeit des Patienten. In der Herleitung der genetischen Prävalenz wurden zum einen Mutationen berücksichtigt, welche nach Einschätzung von Zhao et al. (20) zu häufig auftreten, um mit dem Auftreten einer cTTP letztendlich assoziiert zu sein. Weiterhin wurden Mutationen eingeschlossen, die gemäß den Datenbanken PubMed und LOVD nicht als <i>sicher pathogen</i> oder <i>wahrscheinlich pathogen</i> eingestuft sind. Die für die Behandlung mit rADAMTS13 in Frage kommende Population kann nur diagnostizierte Patienten berücksichtigen, bei denen eine Behandlungsbedürftigkeit im Rahmen einer umfassenden Diagnose festgestellt wurde.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die im Dossier dargestellten Patientenzahlen im Anwendungsgebiet stellt unter Berücksichtigung der gegebenen Unsicherheiten eine plausible Schätzung dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	

Literaturverzeichnis

1. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.
2. Ferrari B, Cairo A, Pagliari MT, Mancini I, Arcudi S, Peyvandi F. Risk of diagnostic delay in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2019;17(4):666-9.
3. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77-278.
4. Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2021;137(25):3563-75.
5. Coppo P, Scully M, Kremer Hovinga JA, Jose Aragon M, Patwari P, Wang LT, et al. Clinical Outcomes of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Multinational Chart Review Study. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):4006-.
6. Schraner M, Tarasco E, Stalder O, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. Value of Prophylactic Plasma Treatment and Incidence of Acute Episodes in Patients Enrolled in the International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):691-.
7. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2019;133(15):1644-51.
8. Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol.* 2021;194(2):444-52.
9. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med.* 2023;12(10).
10. Magee G, Zbrozek A. Fluid overload is associated with increases in length of stay and hospital costs: pooled analysis of data from more than 600 US hospitals. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:289-96.
11. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2024;390(17):1584-96.
12. Laguna P, Szczepanska M, Wojdalska M, Bobrowska H, Kulik J, Pietrys D, et al. Real-World Safety and Efficacy of rADAMTS13 in the Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Pediatric Patients in Poland. *J Thromb Haemost.* 2024.

13. Agency EM. Assessment Report - Adzynma: International non-proprietary name: rADAMTS13. Procedure No. EMEA/H/C/006198/0000. 2024.
14. G-BA. S3TTPLL – Entwicklung einer interdisziplinären S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2022.
15. Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(15):276-81.
16. Martin Schumacher GSK. Methodik klinischer Studien - Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 3 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 2008. XXIII, 436 p.
17. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daunorubicin /Cytarabin (liposomale Formulierung). 2019.
18. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Acridiniumbromid. 2016.
19. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin. 2016.
20. Zhao T, Fan S, Sun L. The global carrier frequency and genetic prevalence of Upshaw-Schulman syndrome. BMC Genom Data. 2021;22(1):50.
21. Seidizadeh O, Cairo A, Mancini I, George JN, Peyvandi F. Global Prevalence of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Determined by Genetic Analysis. Blood Adv. 2024.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	rADAMTS13 (Adzynma)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu rADAMTS13 (Adzynma) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug rADAMTS13 ist zugelassen als Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, offenen zweiphasigen Crossover-Studie berichtet die G-BA-Geschäftsstelle weder positive noch negative Effekte. Eine Reihe von Endpunkten wird ausgeschlossen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der vor dem Hintergrund der Datenlage nicht abschließend quantifizierbar, jedoch mindestens beträchtlich, ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Thrombozytopenie, Nierenfunktionsstörungen und Glukokortikoidgabe nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Sandra Habbig und Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Universitätsklinik Köln

Datum	13. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Rekombinanten ADAMTS13/Adzmna
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Sandra Habbig, Uniklinik Köln</i> <i>Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Sandra Habbig, Uniklinik Köln; Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die cTTP ist eine seltene, lebensbedrohliche, angeborene Erkrankung, die durch einen Enzymmangel aufgrund einer Mutation im ADAMTS-13-Gen verursacht wird. Dies führt zu einer gestörten Blutgerinnung mit Mikrothromben, Thrombozytopenie und hämolytischer Anämie. Ohne Behandlung sind schwere Exazerbationen und Organschäden möglich. Die gegenwärtige Therapie basiert auf der Substitution von ADAMTS-13 durch plasma-basierte Therapeutika (PBT) wie frisches gefrorenes Plasma (FFP) oder Solvens/Detergens-Plasma (S/D-Plasma).</p> <p>Medizinische Herausforderungen (<i>medical need</i>)</p> <p>Diese Behandlung ist jedoch mit Herausforderungen verbunden: Die ADAMTS-13-Konzentrationen in PBTs sind nicht standardisiert, was Unsicherheiten bei Dosierung und Intervallgestaltung verursacht. Trotz prophylaktischer Infusionen bleiben akute Episoden häufig, insbesondere bei Frauen und Kindern bzw. in besonderen Lebenssituationen (z.B. Schwangerschaften). Regelmäßige PBT-Infusionen können dabei Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria oder anaphylaktische Schocks auslösen, oft trotz Prämedikation mit Antihistaminika. Zusätzlich bergen PBTs ein erhöhtes Risiko für Infektionen, da nicht alle viralen Risiken vollständig eliminiert werden können. Zudem ist Spender-Plasma ein knappes Gut, dessen Verfügbarkeit stark von Spendenbereitschaft und äußeren Faktoren wie Pandemien abhängt. Die hohen Volumina, die für PBTs erforderlich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Sandra Habbig, Uniklinik Köln; Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind, belasten Patienten mit Vorerkrankungen zusätzlich. Der erhebliche therapeutische Bedarf besteht daher in der Entwicklung einer gezielten ADAMTS-13-Enzymersatztherapie, die zuverlässige Enzymsubstitution, bessere Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungen bietet und langfristig die Abhängigkeit von PBTs reduziert.</p> <p>Wissenschaftliche Evidenz (Phase III Studie)</p> <p>Die Phase III Studie (Scully et al.) zum Einsatz von rekombinanten ADAMTS13 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Cross-over-Studie zur Untersuchung von rADAMTS13 (TAK-755) in der prophylaktischen und akuten Behandlung der kongenitalen thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (cTTP). rADAMTS13 wurde mit einer Standard-Plasmatherapie (SoC: FFP, S/D-Plasma, selten FVIII:vWF-Konzentrate) verglichen. Die Studie wurde in drei Perioden zu je sechs Monaten durchgeführt und umfasste 34 Zentren weltweit, darunter 24 in Europa und 2 in Deutschland. Dabei zeigte rADAMTS13 durchweg eine sehr gute Verträglichkeit. Die Behandlung mit rADAMTS13 führte zu einem signifikant niedrigeren Auftreten subakuter cTTP-Ereignisse im Vergleich zur Standardtherapie (SoC). Während im Beobachtungszeitraum (Periode 1 + 2) sechs Patienten im SoC-Arm betroffen waren, trat ein solches Ereignis im rADAMTS13-Arm nur bei einem Patienten auf. Die Odds Ratio (OR) von 0,148 [0; 0,994] unterstreicht die überlegene Wirksamkeit von rADAMTS13 zur Vermeidung subakuter cTTP-Ereignisse gegenüber der Standardtherapie.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Sandra Habbig, Uniklinik Köln; Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung aus medizinischer Sicht</p> <p>Da es sich bei der cTTP um eine chronische, genetisch-vermittelte Erkrankung handelt, ist eine Langzeittherapie, ggf. auch lebenslang, erforderlich. Die Beurteilung des Nutzens einer Therapie mit re. ADAMTS13 sollte daher v.a. auf den Effekten in Hinblick auf das Verhindern von Krankheitsrezidiven im Sinne einer Sekundärprävention liegen. Daten aus dem internationalen TTP-Register (Tarasco et al.) unterstreichen die Bedeutung einer lebenslangen Therapie – 22% der Patienten berichten im Verlauf über neurologische Erkrankungen, 36% über kardiovaskuläre Erkrankungen und 31% über eine chronische Niereninsuffizienz. Eine Studie mit Patienten aus den USA zeigte, dass bis zum 50. Lebensjahr alle Patienten mit cTTP mindestens einen Schlaganfall erlitten hatten (Borogova et al.). Eine japanische Arbeit (Sakai et al.) hatte 55 Patienten mit cTTP untersucht und beschreibt u.a. die chronische Nierenkrankheit bei 24% der Patienten.</p> <p>Im Hinblick auf die Verträglichkeit konnten im bisherigen klinischen Alltag die positiven Daten der Zulassungsstudie bestätigt werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erfolgt die Therapie häufig in überregionalen Zentren, so dass weitere Anfahrtswege in Kauf genommen werden müssen. Patienten berichten über eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Die Möglichkeit von Selbstinjektionen bzw. Infusionen im häuslichen Umfeld wird darüber hinaus dazu beitragen, dass Fehlzeiten in Schule und Beruf reduziert werden. Neben dem medizinischen Zusatznutzen sollte auch diese Patienten-zentrierte Sicht in der Bewertung von rekombinanten ADAMTS13 mitberücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Sandra Habbig, Uniklinik Köln; Prof. Dr. med. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

Tarasco E, et al. *Blood*. 2021;137:3563–3575

Borogovac A, et al. *Blood*. 2022;140:785–789.

Sakai K, Matsumoto M. *J Clin Med*. 2023;12:3365

Scully M, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:1584–1596.

5.4 Stellungnahme von Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

Datum	23.12.2024
Stellungnahme zu	rADAMTS13 / Adzynma®
Stellungnahme von	<i>Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Limitationen der bisherigen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none">• Die kongenitale TTP (cTTP) ist eine sehr seltene hereditäre Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von ca. 0,5-2,0 Fällen pro 1 Million Einwohner (1).• Verursacht wird die cTTP durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im ADAMTS13-Gen, die zu einer fehlenden oder deutlich reduzierten Aktivität von ADAMTS13 (syn.: spezifische von Willebrand-Faktor-spaltende Protease) führen.• Durch die fehlende ADAMTS13-Aktivität kann der von Willebrand-Faktor (VWF) nicht in seiner Größe begrenzt werden; dadurch können sich biologisch besonders aktive hochmolekulare Einheiten des VWF im Blutplasma ansammeln.• Die hochmolekularen Einheiten des VWF können spontan oder nach typischen auslösenden Faktoren (z.B. Infekte, Schwangerschaft, Alkohol-Genuss) mit Thrombozyten und unter Einschluss von Erythrozyten reagieren und eine Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) auslösen.• Bisher stand zur Therapie der cTTP im Wesentlichen nur die Zufuhr von ADAMTS13 in Form von Plasma-Transfusionen zur Verfügung. Die Plasmatherapie kann als Bedarfstherapie zur Behandlung akuter Schübe oder als sogenannte Prophylaxe mit regelmäßiger Gabe z.B. alle 2 Wochen erfolgen. Ziel einer	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prophylaxe ist es, Schübe der cTTP zu verhindern und mögliche Folgeschäden abzuwenden.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Plasmatherapie wird in der für die Zulassung für rADAMTS13 / Adzynma® relevanten Studie BAX281102 zusammen mit der seltener angewandten Gabe bestimmter Faktor VIII-Präparate, die geringere Mengen an ADAMTS13 enthalten, als Standard of Care (SoC) bezeichnet; im Rahmen der Studie wird die Behandlung mit dem Standard of Care mit einer Behandlung mit rADAMTS13 verglichen. Die Beurteilung der Effektivität der Behandlung mit rADAMTS13 im Vergleich zum Standard of Care wurde in der Studie dadurch erschwert, dass weniger TTP-Schübe aufgetreten sind als erwartet.• Ein für die klinische Behandlung von Patienten mit cTTP wichtiger Punkt findet nur ungenügende Berücksichtigung, wenn man allein die Daten der Zulassungsstudie betrachtet: der Aufwand für die sogenannte Standard of Care-Therapie ist für einen signifikanten Teil der Patienten so hoch, dass eine ansonsten angeratene prophylaktische Therapie nicht durchgeführt wird.• Zum Aufwand zählt v.a. die zeitliche Belastung. Diese entsteht durch Wegezeiten zwischen dem Wohnort und dem spezialisierten Zentrum, an dem eine ambulante Plasmatransfusion möglich ist, durch die lange Transfusionsdauer und durch die Zeiten, die für die begleitenden Maßnahmen benötigt werden (z.B. Zugangsanlage, Begleitmedikation). In der Regel verlieren die Patienten einen Tag in der Schule (Kinder) oder bei der Arbeit (Erwachsene, begleitende Eltern).	

Stellungnehmer: Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Hinzu kommen häufigere Nebenwirkungen der Plasmatherapie wie allergische Reaktionen, die die Therapiedurchführung erschweren (notwendige Gabe von Antihistaminika oder ggf. auch Steroiden) oder teils auch obsolet machen. • Mit der Zulassung von rADAMTS13 / Adzynma® besteht jetzt endlich eine sichere und einfach durchzuführende Therapieoption für Patienten mit cTTP. Die Möglichkeit, die Substitution in Heimselbstbehandlung durchzuführen, ist eine fundamentale Verbesserung für die Patienten und ihre Familien. Wir erwarten, dass dadurch mehr Patienten Zugang zu einer Prophylaxe finden und hoffen, dadurch die bekannten Komplikationen der Erkrankung möglichst weitgehend reduzieren zu können. A. 	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 2.3.2 Morbidität, Subakute Ereignisse</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Thrombozytopenie / LDH-Erhöhung als relevante Marker</p> <ul style="list-style-type: none"> Die klassische Pentade der Symptome einer TTP umfasst eine Thrombozytopenie, eine hämolytische Anämie, Fieber sowie als Ausdruck der gestörten Mikrozirkulation Störungen des ZNS (z.B. TIA, Schlaganfälle) und der Nierenfunktion (z.B. Nierenversagen). Neben dem Vollbild der Erkrankung sind gerade im Kindesalter abortive Schübe mit nur einzelnen Symptomen der TTP häufig. Werden diese Symptome nicht als Ausdruck einer Krankheitsaktivität der TTP erkannt und dadurch die Diagnose und/oder eine adäquate Therapie verzögert, können schwere Verläufe mit irreparablen Folgeschäden bis zu tödlichen Ausgängen auftreten (2). 	<p>„<i>subakute cTTP-Ereignisse</i>“</p> <p>Subakute cTTP-Ereignisse waren in der Studie 281102 definiert als das zeitgleiche Auftreten von mindestens 2 Kriterien (Thrombozytopenie (gemessen über die Thrombozytenzahl), MAHA (gemessen über eine Erhöhung der LDH) sowie ein organspezifisches Anzeichen oder Symptom), wobei mindestens ein Kriterium die Definition einer Thrombozytopenie oder einer MAHA erfüllte.</p> <p>Für den Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC vor.</p> <p>Beim Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher sowohl symptomatische als auch nicht-symptomatische Komponenten umfasst. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung kann allein die Veränderung in den genannten Laborparametern (Thrombozytenzahl, LDH) ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu</p>

Stellungnehmer: Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Auch bei Patienten mit diagnostizierter TTP sind die Laborparameter (e.g. Thrombozyten, LDH) auch ohne gleichzeitige klinische Symptome (e.g. Bauchschmerzen, Kopfschmerzen o.ä.) ein wichtiger Hinweis auf eine Krankheitsaktivität. • Die Daten des hTTP-Registers deuten darauf hin, dass Patienten mit cTTP durch eine chronische Krankheitsaktivität ein hohes Risiko für arterielle vaskuläre Ereignisse haben (3). Dabei waren in einer Analyse der US-amerikanischen Teilnehmer 100% der gemeldeten Patienten im einem Alter ab 50 Jahre von mindestens einem Stroke betroffen (4). • Um mögliche Folgeschäden abzuwenden, ist es rational, die Therapie zu intensivieren, wenn eine Krankheitsaktivität nachgewiesen werden kann • Zusammengefasst halten wir die Häufigkeit von subakuten Schüben für einen relevanten Parameter für die Therapiesteuerung bei Patienten mit cTTP. 	<p>werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Die präspezifizierten symptomatischen Komponenten werden als patientenrelevant erachtet. Im Dossier und in der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer erläutert, dass alle subakuten cTTP-Ereignisse auch jeweils mit Symptomen verbunden waren. Im Rahmen einer Prüfung der einzelnen subakuten Ereignisse, die in der Auswertung zur Nutzenbewertung auftraten, konnte jedoch nicht festgestellt werden, dass jedes subakute Ereignis mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Darüber hinaus ist unsicher, welche organspezifischen Symptome in der vorliegenden Studie in die Auswertungen eingegangen sind, da diese nicht vollständig genannt werden. Damit bleibt unklar, welche weiteren Ereignisse im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse daher in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>”</p>

Stellungnehmer: Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 3.4 Lebensqualität</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Standardtherapie der cTTP ist aufwendig und zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet (s.a. Kommentar im Allgemeinen Teil). • Aus diesen Gründen wird bei einem signifikanten Teil der Patienten mit cTTP bisher keine Prophylaxe angewendet. • In der Bewertung werden die erhobenen Parameter zur Lebensqualität aufgrund der geringen Fallzahl / Zahl der Rückläufer nicht berücksichtigt. • Alle Patienten, die durch uns mit rADAMTS13 behandelt werden (n=3), und ihre Eltern berichten einhellig von einer wesentlich gesteigerten Lebensqualität (geringer Zeitaufwand bei der Therapiedurchführung, keine Probleme mit Schule/Arbeit, Unabhängigkeit, keine Nebenwirkungen (z.B. allergische Reaktionen), reduzierter „mental load“). • Auch ohne formell mögliche Auswertung ist in der Praxis ein erheblicher Zuwachs der Lebensqualität unter einer rADAMTS13-Therapie festzustellen 	<p>„ <u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde altersentsprechend anhand der Instrumente SF-36 (Short Form-36 Health Survey) und PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit Verweis auf die geringen Rücklaufquoten keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Periodenübergreifend lagen die Rücklaufquoten des SF-36 geringfügig unter 70 % und die des PedsQL deutlich unter 70 %.</p> <p>Damit liegen keine Daten vor und eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht möglich.</p> <p>„</p>

Stellungnehmer: Dr. Wolf-Achim Hassenpflug, UKE Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B.	

Literaturverzeichnis

- 1) Kremer Hovinga, J. A. et al., Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nat. Rev. Dis. Primers 2017, 3: 1-17 (Artikel 17020).
- 2) Hassenpflug et al., Hämostaseologie 2004; 24: 71-76.
- 3) Van Dorland et al., Haematologica 2019, 104: 2107-2116.
- 4) Borogovac et al., Blood 2022, 7: 785-789.

5.5 Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	23. Dezember 2024
Stellungnahme zu	rADAMTS13
Stellungnahme von	GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das erste Verfahren bei der kongenitalen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura. rADAMTS13 (Adzynma®) ist zugelassen als Enzymersatztherapie (EET) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) im Kindes- und Erwachsenenalter zur Prophylaxe von TTP-Episoden und zur Therapie akuter TTP-Episoden. rADAMTS13 hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 874 1377 1091"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) ist eine sehr seltene, hereditäre Erkrankung mit individuell unterschiedlicher Ausprägung. Standard ist die Substitution mit Plasmapräparaten, sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie von TTP-Episoden. 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-	-	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit														
-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-	-	-														

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von rADAMTS13 ist TAK-755- 281102, eine randomisierte Studie zur Prophylaxe und zur Therapie mit rADAMTS13, jeweils verglichen mit dem Standard of Care. • rADAMTS13 führte zu einer signifikanten Reduktion subakuter TTP-Episoden. Akute TTP Episoden waren selten. • Parameter der Lebensqualität waren aufgrund niedriger Rücklaufquoten nicht auswertbar. • Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten. <p>rADAMTS13 ist eine wirksame Alternative zur Plasmasubstitution in der Prophylaxe von akuten und subakuten Episoden bei Pat. mit cTTP.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) gehört zur Krankheitsgruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Leitbefund ist - wie bei allen TMA - eine Thrombozytopenie mit Coombs-negativer Hämolyse. Die klinische Symptomatik einer TTP ist sehr variabel.</p> <p>Die seltene hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom (USS), wird durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im <i>ADAMTS13</i>-Gen verursacht. Die erworbene Form (iTTP) ist eine immunvermittelte Erkrankung durch Bildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Erstbeschreibung einer TTP stammt von Elias Moschkowitz aus dem Jahre 1924 [1, Übersicht in 2]. Von zentraler Bedeutung in der Pathophysiologie ist die von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltende Protease ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin repeats 13) [3]. Eine ADAMTS13 Aktivität <10% definiert eine TTP.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben der häufigeren, erworbenen, autoimmunologisch bedingten Form (iTTP) gibt es die sehr seltene angeborene TTP (cTTP) [7] - das Upshaw-Schulman Syndrom - mit erblicher Defizienz der ADAMTS13. Wahrscheinlich sind $\leq 5\%$ aller TTP-Erkrankungen auf genetische Defekte zurückzuführen. Typisch ist die Konstellation mit niedriger ADAMTS13-Aktivität und fehlendem Inhibitor. Die Erstbeschreibung geht zurück auf Upshaw und Schulman, die in den 1960er und 1970er Jahren über Pat. mit rezidivierenden Episoden einer TMA berichteten, welche nach Plasmaintfusionen sistierten [4]. Ursache sind autosomal rezessiv vererbte homozygote oder compound heterozygote Mutationen im ADAMTS13 Gen mit verminderten Plasmaspiegeln. Mittlerweile sind mehr als 200 Mutationen bekannt [5]. Das Auftreten des Krankheitsbildes ist variabel. Während einige Pat. bereits im frühen Kindesalter symptomatisch werden, oder erkranken andere erst in der 3.-4. Lebensdekade trotz über Jahre niedriger ADAMTS13 Spiegel [6]. Als mögliche Trigger kommen Infektionen, Schwangerschaft, Operationen aber auch übermäßiger Alkoholkonsum in Frage [7]. Zur Dokumentation wurde ein internationales Upshaw-Schulmann Register etabliert [8].</p> <p>Standard der Behandlung der cTTP ist die Plasmasubstitution [2, 6]. Akute Schübe werden mit einer Infusion von Spenderplasma (entweder gefrorenes, Virus-inaktiviertes Poolplasma, z.B. Octaplas®, oder quarantänegelagertes Einzelspenderplasma) in einer Dosis von 15-30 ml/kg behandelt. Meist reicht eine einzige Infusion aus, eine Plasmaaustauschbehandlung ist selten notwendig.</p> <p>Die regelmäßige prophylaktische Gabe von Frischplasma (10-15 ml/kg KG) im Abstand von 14 Tagen ist bei vielen Pat. notwendig, um klinische und subklinische Rezidive der TTP zu vermeiden. Ein Labormonitoring der Thrombozyten und der ADAMTS13-Talspiegel ist indiziert, auch um die Entwicklung von Inhibitoren zu erkennen. Steroide und Rituximab kommen hier nicht zum Einsatz. Caplacizumab ist für diese Form der TTP nicht zugelassen. Außerdem ist ein regelmäßiges (2x/Jahr) Monitoring auf Organschäden (EKG, Echokardiografie, NT-pro-BNP, neurokognitive Testungen) und auf Infektionen (Hepatitis, HIV, Parvovirus, etc.) notwendig.</p>	

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Die Gabe von rekombinantem ADAMTS13 (rADAMTS13) ist eine effektive Therapie bei TTP. Daten einer randomisierten Studie zur Anwendung von rekombinantem ADAMTS13 zur Behandlung der cTTP sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Daten zu rADAMTS13 bei Pat. mit cTTP</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>cTTP, akut²</th> <th>cTTP, subakut³</th> <th>Thrombozytopenie⁴</th> <th>MAHA⁵</th> <th>Mortalität⁶</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TAK-755-281102 [9]</td> <td>cTTP, Prophylaxe</td> <td>SoC⁷</td> <td>rADAMTS13</td> <td>45</td> <td>2 vs 2⁸</td> <td>13 vs 2 0,148⁹ p = 0,0491</td> <td>47 vs 29 0,464 p = 0,0820</td> <td>22 vs 18 0,757 n. s.¹⁰</td> <td>.¹¹</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² Erhöhung um ≥2g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Rate in %; ³ Erhöhung auf ≥12g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung; ⁴ Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Relatives Risiko für neue Therapie; ⁷ n.s. – nicht signifikant; ⁸ SoC – Standard of Care;</p> <p>Die Zulassung des Medikamentes erfolgte aufgrund einer Dosis-Findungsstudie und der Zwischenanalyse einer randomisierten Crossover-Studie, nachdem 32 von 48 Pat. die Studie beendet hatten.</p>										Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	cTTP, akut ²	cTTP, subakut ³	Thrombozytopenie ⁴	MAHA ⁵	Mortalität ⁶	TAK-755-281102 [9]	cTTP, Prophylaxe	SoC ⁷	rADAMTS13	45	2 vs 2 ⁸	13 vs 2 0,148 ⁹ p = 0,0491	47 vs 29 0,464 p = 0,0820	22 vs 18 0,757 n. s. ¹⁰	. ¹¹	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	cTTP, akut ²	cTTP, subakut ³	Thrombozytopenie ⁴	MAHA ⁵	Mortalität ⁶																					
TAK-755-281102 [9]	cTTP, Prophylaxe	SoC ⁷	rADAMTS13	45	2 vs 2 ⁸	13 vs 2 0,148 ⁹ p = 0,0491	47 vs 29 0,464 p = 0,0820	22 vs 18 0,757 n. s. ¹⁰	. ¹¹																					

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von rADAMTS13</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in Deutschland bei Pat. mit cTTP ist die Plasmasubstitution (Plasmaersatztherapie, PET), sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie akuter Schübe.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die Daten von TAK-755- 281102. Die Studie bestand aus zwei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe: n=45 - Therapie (On-Demand): n=5 <p>Die Studie zur Prophylaxe fand in drei Zeitperioden von jeweils 6 Monaten statt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Periode: Randomisierung zwischen rADAMTS13 / SoC versus SoC 2. Periode: Switch zwischen den beiden Therapiearmen 3. Periode: rADAMTS13 in beiden Therapiearmen 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgenommen wurden Pat. im Alter von 0-70 Jahren. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Die Studie begann im Oktober 2017 mit der Rekrutierung des ersten Pat., der finale Datenschnitt erfolgte am 30. Mai 2024. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Mortalität war kein Endpunkt der Zulassungsstudie. Es trat kein Todesfall im Beobachtungszeitraum auf.</p>	<p>„</p> <p>e) <u>Erwachsene und Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Todesfälle</i></p> <p>Todesfälle wurden im Rahmen der Studie 281102 innerhalb der Sicherheitsendpunkte von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Studienende bzw. Studienabbruch erhoben.</p> <p>Es traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.</p> <p>Der Endpunkt „Todesfälle“ ist irreversibel und kann daher in einem Crossover-Studiendesign nicht sinnvoll untersucht werden. Das vorliegende</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studiendesign ist somit nicht geeignet, um die Anzahl von Todesfällen zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen. ”
	<p>4. 3. 2 Morbidität und Laborparameter</p> <p>4. 3. 2. 1. Akute TTP-Ereignisse</p> <p>Akute TTP-Ereignisse (oder Schübe) waren der primäre Endpunkt. Dieser konnte wegen des seltenen Auftretens des Endpunktes nicht bewertet werden: unter rADAMTS13 kam es zu keinem akuten TTP Ereignis, unter SoC kam es zu einem akuten TTP Ereignis.</p>	<p>” <i>akute cTTP-Ereignisse</i></p> <p>Die Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse während der prophylaktischen Behandlung der cTTP stellt den primären Endpunkt der Studie 281102 dar.</p> <p>Akute cTTP-Ereignisse waren definiert als gleichzeitiges Auftreten einer Thrombozytopenie, gemessen über die Thrombozytenzahl, und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA), gemessen über eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH).</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit rADAMTS13 und einer Behandlung mit Standard of</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Care (SoC) für die Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse während der prophylaktischen Behandlung der cTTP.</p> <p>Die Thrombozytenzahl und die LDH stellen Laborparameter dar und sind damit nicht unmittelbar patientenrelevant. Zudem liegt keine Validierung der Inzidenz akuter cTTP-Ereignisse als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte vor.</p> <p>Das Auftreten akuter cTTP-Ereignisse kann einen für die Therapiesteuerung wichtigen Parameter darstellen und wird ergänzend dargestellt.</p> <p>”</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Subakute TTP-Ereignisse</p> <p>Subakute TTP-Ereignisse wurden definiert durch das Auftreten von ≥ 2 der folgenden Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abfall der Thrombozyten auf $\geq 25\%$ des Ausgangswertes, oder auf $< 150.000/\mu\text{l}$ - Anstieg der LDH auf mehr das 1,5fache des Ausgangswertes oder des oberen Normwertes - Organbezogene TTP-Symptome, z. B. Nierenschädigung, neurologische Symptome, Fieber, Müdigkeit/Fatigue, Bauchschmerzen 	<p>” <i>subakute cTTP-Ereignisse</i></p> <p>Subakute cTTP-Ereignisse waren in der Studie 281102 definiert als das zeitgleiche Auftreten von mindestens 2 Kriterien (Thrombozytopenie (gemessen über die Thrombozytenzahl), MAHA (gemessen über eine Erhöhung der LDH) sowie ein organspezifisches Anzeichen oder Symptom), wobei</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

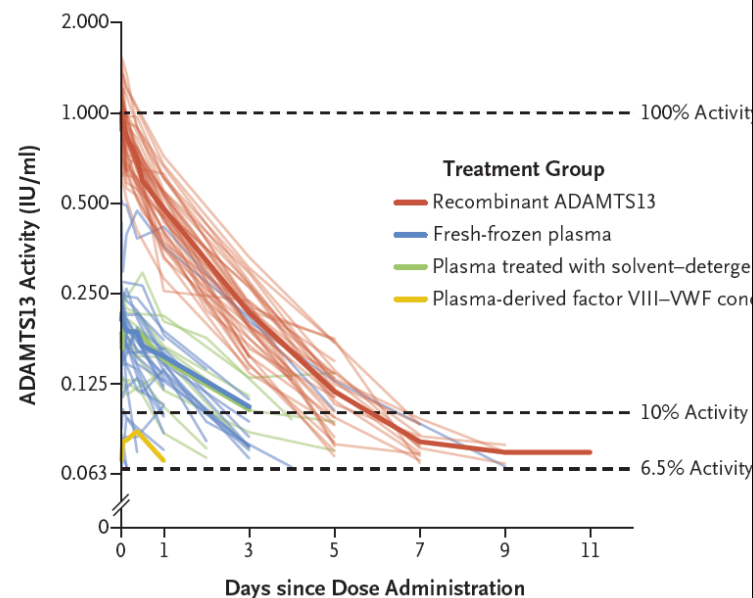
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des SoC-Arms. Die dokumentierten Ereignisse waren vor allem Thrombozytopenie, assoziiert mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik wie Fieber, Schmerzen und abdominellen Beschwerden</p>	<p>mindestens ein Kriterium die Definition einer Thrombozytopenie oder einer MAHA erfüllte.</p> <p>Für den Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von rADAMTS13 gegenüber SoC vor.</p> <p>Beim Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher sowohl symptomatische als auch nicht-symptomatische Komponenten umfasst. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung kann allein die Veränderung in den genannten Laborparametern (Thrombozytenzahl, LDH) ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Die präspezifizierten symptomatischen Komponenten werden als patientenrelevant erachtet. Im Dossier und in der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer erläutert, dass alle subakuten cTTP-Ereignisse auch jeweils mit Symptomen verbunden waren. Im Rahmen einer Prüfung der einzelnen subakuten</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ereignisse, die in der Auswertung zur Nutzenbewertung auftraten, konnte jedoch nicht festgestellt werden, dass jedes subakute Ereignis mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Darüber hinaus ist unsicher, welche organspezifischen Symptome in der vorliegenden Studie in die Auswertungen eingegangen sind, da diese nicht vollständig genannt werden. Damit bleibt unklar, welche weiteren Ereignisse im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden.</p> <p>Im Ergebnis wird der Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse daher in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet und lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>„</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Thrombozytopenie</p> <p>Thrombozytopenie trat mit 19 vs 47% seltener im rADAMTS13-Arm auf, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. ADAMTS13 – Spiegel</p> <p>Für die ADAMTS13-Aktivität zeigte sich eine höhere Aktivität unter rADAMTS13 mit einem mittleren Maximum von 101% nach rADAMTS13 und 19 % nach Standardtherapie. Die mittlere Zeit mit einer ADAMTS13-Aktivität von ≥ 10 % betrug unter rADAMTS13 5,2 Tage (95%-KI 4,9 bis 5,5) im Vergleich zu 1,7 Tagen (95%-KI 1,2 bis 2,2) mit Standardtherapie [9].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.



No. of Patients

Recombinant ADAMTS13	36	39	34	31	13	3
Fresh-frozen plasma	23	27	11	2		1
Plasma treated with solvent-detergent process	7	9	5	3		
Plasma-derived factor VIII-VWF concentrates	2	1				

Figure 3. Time Series of ADAMTS13 Activity after Intravenous Administration of Recombinant ADAMTS13 Standard Therapy.

Data are from adults and adolescents in the pharmacokinetic full analysis population. ADAMTS13 activity measured after a single, 40-IU-per-kilogram dose of recombinant ADAMTS13 as part of the PK-I assessment. Individual ADAMTS13 activity (fine lines) and mean activity grouped according to treatment type (thick lines) plotted on a logarithmic scale. An ADAMTS13 activity of 1 IU per milliliter represents 100% (top dashed horizontal line), and the lower limit of quantification (LLOQ) for the assay was 6.5% (bottom dashed horizontal line). VWF denotes von Willebrand factor.

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 5. Mikroangiopathische Hämolytische Anämie (MAHA)</p> <p>Die MAHA-Raten in Periode 1 und 2 der Zulassungsstudie waren in den beiden Studienarmen mit 18 vs 22% nicht signifikant unterschiedlich.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 6. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen SF-36v2, PedsQL und EQ-5D EQ-erhoben. Die Rücklaufquoten lagen jeweils unter 70%, so dass die Beschreibung im Dossier nur deskriptiv erfolgt.</p>	<p>„<u>Lebensqualität</u>“</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde altersentsprechend anhand der Instrumente SF-36 (Short Form-36 Health Survey) und PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit Verweis auf die geringen Rücklaufquoten keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Periodenübergreifend lagen die Rücklaufquoten des SF-36 geringfügig unter 70 % und die des PedsQL deutlich unter 70 %.</p> <p>Damit liegen keine Daten vor und eine Beurteilung des Effekts von rADAMTS13 auf die</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht möglich. ”
	<p>4. 3. 2. 7. Allergische Reaktionen und Glukokortikoidgabe</p> <p>Die Anzahl allergischer Reaktionen lag im bei 36% im Kontroll- und bei 0% im rADAMTS13-Arm. Die Anzahl von Pat. mit Glukokortikoid-Bedarf lag mit 2 vs 9% signifikant niedriger im rADAMS13-Arm.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen .
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 8% im rADAMTS13- vs 16% im SoC-Arm. Eine Zusammenstellung aus der Primärpublikation findet sich in Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [9]</i></p>	

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																					
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																																																																																																						
	<p>Table 2. Summary of Adverse Events in Patients of All Ages in the Safety Analysis Population.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Adverse Event</th> <th colspan="2">Periods 1 and 2: Recombinant ADAMTS13 (N=45)</th> <th colspan="3">Periods 1 and 2: Standard Therapy (N=44)</th> <th colspan="2">Period 3: Recombinant AD (N=36)</th> </tr> <tr> <th>No. of Patients</th> <th>Percentage of Patients (95% CI)</th> <th>No. of Events</th> <th>No. of Patients</th> <th>Percentage of Patients (95% CI)</th> <th>No. of Events</th> <th>No. of Patients</th> <th>Percentage Patients (95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>32</td> <td>71 (56–84)</td> <td>229</td> <td>37</td> <td>84 (70–93)</td> <td>278</td> <td>26</td> <td>72 (55–86)</td> </tr> <tr> <td>Adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†</td> <td>4</td> <td>9 (3–21)</td> <td>10</td> <td>21</td> <td>48 (33–63)</td> <td>37</td> <td>1</td> <td>3 (0–15)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Adverse events by maximum severity</td> </tr> <tr> <td>Mild</td> <td>17</td> <td>38 (24–54)</td> <td></td> <td>14</td> <td>32 (19–48)</td> <td></td> <td>13</td> <td>36 (21–54)</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>12</td> <td>27 (15–42)</td> <td></td> <td>17</td> <td>39 (24–55)</td> <td></td> <td>8</td> <td>22 (10–39)</td> </tr> <tr> <td>Severe</td> <td>3</td> <td>7 (1–18)</td> <td></td> <td>6</td> <td>14 (5–27)</td> <td></td> <td>5</td> <td>14 (5–30)</td> </tr> <tr> <td>Hypersensitivity adverse event‡</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>16</td> <td>36 (22–52)</td> <td>24§</td> <td>0</td> <td>0 (0–10)</td> </tr> <tr> <td>Any serious adverse event</td> <td>1</td> <td>2 (0–12)</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>16 (7–30)</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>11 (3–26)</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2 (0–12)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0 (0–10)</td> </tr> <tr> <td>Adverse event leading to trial discontinuation</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 (0–10)</td> </tr> <tr> <td>Adverse event leading to trial-drug discontinuation</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>2 (0–12)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0 (0–10)</td> </tr> <tr> <td>Adverse event leading to trial-drug interruption</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>7</td> <td>16 (7–30)</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0 (0–10)</td> </tr> <tr> <td>Adverse event leading to death</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 (0–8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0 (0–10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* All data reported are for adverse events that started or worsened after the first dose of recombinant ADAMTS13 or standard therapy. The widths of the confidence intervals have been adjusted for multiplicity and should not be used to infer definitive treatment effects. † The relatedness of adverse events to recombinant ADAMTS13 or standard therapy was determined by the investigators. ‡ Results are for an ad hoc analysis of adverse events that were consistent with hypersensitivity reactions (standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query for events occurring on the same day as the trial-drug infusion, and events treated with an allergy medication or antipyretic medication). § Results include adverse-event terms in more than two patients: urticaria (six events in four patients), rash (five events in four patients), drug hypersensitivity (four events in two patients), and pruritus (three events in three patients).</p>	Adverse Event	Periods 1 and 2: Recombinant ADAMTS13 (N=45)		Periods 1 and 2: Standard Therapy (N=44)			Period 3: Recombinant AD (N=36)		No. of Patients	Percentage of Patients (95% CI)	No. of Events	No. of Patients	Percentage of Patients (95% CI)	No. of Events	No. of Patients	Percentage Patients (95%)	Any adverse event	32	71 (56–84)	229	37	84 (70–93)	278	26	72 (55–86)	Adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†	4	9 (3–21)	10	21	48 (33–63)	37	1	3 (0–15)	Adverse events by maximum severity									Mild	17	38 (24–54)		14	32 (19–48)		13	36 (21–54)	Moderate	12	27 (15–42)		17	39 (24–55)		8	22 (10–39)	Severe	3	7 (1–18)		6	14 (5–27)		5	14 (5–30)	Hypersensitivity adverse event‡	0	0 (0–8)	0	16	36 (22–52)	24§	0	0 (0–10)	Any serious adverse event	1	2 (0–12)	1	7	16 (7–30)	7	4	11 (3–26)	Serious adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†	0	0 (0–8)	0	1	2 (0–12)	1	0	0 (0–10)	Adverse event leading to trial discontinuation	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–10)	Adverse event leading to trial-drug discontinuation	0	0 (0–8)	0	1	2 (0–12)	1	0	0 (0–10)	Adverse event leading to trial-drug interruption	0	0 (0–8)	0	7	16 (7–30)	8	0	0 (0–10)	Adverse event leading to death	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–10)	
Adverse Event	Periods 1 and 2: Recombinant ADAMTS13 (N=45)		Periods 1 and 2: Standard Therapy (N=44)			Period 3: Recombinant AD (N=36)																																																																																																																																	
	No. of Patients	Percentage of Patients (95% CI)	No. of Events	No. of Patients	Percentage of Patients (95% CI)	No. of Events	No. of Patients	Percentage Patients (95%)																																																																																																																															
Any adverse event	32	71 (56–84)	229	37	84 (70–93)	278	26	72 (55–86)																																																																																																																															
Adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†	4	9 (3–21)	10	21	48 (33–63)	37	1	3 (0–15)																																																																																																																															
Adverse events by maximum severity																																																																																																																																							
Mild	17	38 (24–54)		14	32 (19–48)		13	36 (21–54)																																																																																																																															
Moderate	12	27 (15–42)		17	39 (24–55)		8	22 (10–39)																																																																																																																															
Severe	3	7 (1–18)		6	14 (5–27)		5	14 (5–30)																																																																																																																															
Hypersensitivity adverse event‡	0	0 (0–8)	0	16	36 (22–52)	24§	0	0 (0–10)																																																																																																																															
Any serious adverse event	1	2 (0–12)	1	7	16 (7–30)	7	4	11 (3–26)																																																																																																																															
Serious adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†	0	0 (0–8)	0	1	2 (0–12)	1	0	0 (0–10)																																																																																																																															
Adverse event leading to trial discontinuation	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–10)																																																																																																																															
Adverse event leading to trial-drug discontinuation	0	0 (0–8)	0	1	2 (0–12)	1	0	0 (0–10)																																																																																																																															
Adverse event leading to trial-drug interruption	0	0 (0–8)	0	7	16 (7–30)	8	0	0 (0–10)																																																																																																																															
Adverse event leading to death	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–10)																																																																																																																															

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kopfschmerzen, Migräne, Nasopharyngitis und Diarrhoe wurden häufiger unter rADAMTS13 berichtet. Im Standardtherapie-Arm waren Hypersensitivitätsreaktionen die häufigsten Nebenwirkungen.	
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden keine signifikanten Unterschiede zugunsten von rADAMTS13 aufgeführt.</p> <p>Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>rADAMTS13 wird in der Prophylaxe als Monosubstanz, in der Therapie in Kombination mit Standard of Care gegeben. Letzterer umfasst nicht die Plasmasubstitution.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Diskussion</p> <p>Dies ist das erste Verfahren zur Prophylaxe von Pat. mit cTTP mit rADAMTS13. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht. Insgesamt war die Rate akuter TTP-Episoden niedrig. Allerdings zeigte sich bei den Laborparametern ein deutlich positiver Effekt auf die Vermeidung von Thrombozytopenien, einem sensitiven Parameter für die Entwicklung von cTTP-Episoden.</p> <p>Die Daten zur Messung der ADAMTS13-Spiegel zeigen unter Anwendung von rADAMTS13 sowohl höhere Spitzenspiegel als auch längere Zeiträume mit Spiegeln >10% verglichen mit der Gabe von FFP.</p> <p>Bei im Vergleich zur Gabe von FFP höher gemessenen Thrombozytenwerten und höheren bzw. normalisiertem ADAMTS-13 Level ist es wahrscheinlich, dass damit eine höhere Effektivität in der Verhinderung oder zeitlichen Verzögerung von cTTP-Schüben einhergeht.</p> <p>Für das Auftreten eines akuten TTP-Schubs, die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse, die Nierenfunktion und das Auftreten neurologischer Störungen konnte bislang kein Unterschied zwischen einer rADAMTS13- Therapie und Standardtherapie gezeigt werden.</p>	<p>” <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich in der Sicherheitspopulation der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von rADAMTS13 im Vergleich zu SoC.</p> <p>Für den Endpunkt SUE wird insgesamt von einem Vorteil für rADAMTS13 gegenüber SoC ausgegangen.</p> <p>Die Beurteilung des Ausmaßes dieses Vorteils ist jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere aus der protokollgemäßen Erfassung von TTP-Manifestationen (Ereignisse der Grunderkrankung) als UE in Verbindung mit der insgesamt geringen Anzahl der in der Studie beobachteten Ereignisse.</p> <p>” ” <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsene und</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter der Gabe von rADAMTS13 ist niedrig. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren selten und lagen in der randomisierten Crossover kontrollierten Studie [9] bei null, während sie in der Kontrollgruppe der mit FFP behandelten Gruppe bei 8 Studienteilnehmern lag.</p> <p>Bei wiederholten oder regelmäßigen Gaben von FFP ist mit einer erhöhten Rate von schweren allergischen Reaktionen zu rechnen. Zudem können durch Blutprodukte übertragbare Krankheiten nicht vollständig ausgeschlossen werden.</p> <p>Bei therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Theoretisch können nach der Behandlung Antikörper gegen rADAMTS13 entstehen, die möglicherweise zu einem verminderten Ansprechen auf rADAMTS13 führen. Solche Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden laut Fachinformation sehr häufig nachgewiesen. Es gab jedoch keine Hinweise auf eine Auswirkung von ADAs auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit. Allerdings liegen derzeit nur begrenzte Daten vor.</p> <p><u>Therapiefrequenz</u></p> <p>rADAMTS13 ist entsprechend der EMA für die Prophylaxe im wöchentlichen oder im zweiwöchentlichen Abstand zugelassen. Die niedrige Rate von akuten Episoden rechtfertigt einen größeren Abstand.</p>	<p>Kinder mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP), die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten, liegen aus der Studie 281102 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gegenüber einer Standardtherapie (Standard of Care (SoC)) vor.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie Mortalität traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Der Endpunkt „Todesfälle“ ist irreversibel und kann daher in einem Crossover-Studiendesign nicht sinnvoll untersucht werden. Das vorliegende Studiendesign ist somit nicht geeignet, um die Anzahl von Todesfällen zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.</p> <p>Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität werden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet, weil nicht gezeigt werden konnte, dass jedes Ereignis in der Studie mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung konnte allein</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zweiwöchentliche Gabe wurde auch nach Zulassung bei 9 Pat. im Kindesalter mit cTTP als sicher und effektiv bewertet [10]. Darüber hinaus wurde ein erheblicher Zugewinn an Lebensqualität berichtet, durch die Vermeidung von TTP-Schüben und die geringere Anzahl an Krankenhausaufenthalten zur Gabe von FFP. Auch kann die intravenöse Verabreichung zu Hause oder nach entsprechender Schulung in der Selbstverabreichung (Heimselfstherapie) erfolgen. Das ist mit der Plasma-Therapie nicht möglich.</p> <p>rADAMTS13 ist eine wirksame Alternative zur Plasmasubstitution in der Prophylaxe von akuten und subakuten Episoden bei Pat. mit cTTP.</p>	<p>die Veränderung in den entsprechenden Laborparametern ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt neurologische Symptome in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p> <p>Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen für den Endpunkt SUE einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von rADAMTS13 im Vergleich zu SoC. Insgesamt wird von einem Vorteil für rADAMTS13 gegenüber SoC ausgegangen. Die Schätzung dieses Vorteils ist jedoch mit relevante Unsicherheiten behaftet.</p> <p>In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von rADAMTS13 zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP),</p>

Stellungnehmer: GTH, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die rADAMTS13 als prophylaktische Behandlung erhalten, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. ”

Literaturverzeichnis

1. Wendt R, Völker L, Bommer M et al.: 100 Jahre Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) - Was haben wir gelernt? Dtsch Med. Wochenschrift 149:1423-1430, 2024. DOI: [10.1055/a-2360-8725](https://doi.org/10.1055/a-2360-8725)
2. Moschcowitz E: An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. Am J Med 13:567-569, 1952. DOI: [10.1016/0002-9343\(52\)90022-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90022-3)
3. Sadler JE: Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 130:1181-1188, 2017. DOI: [10.1182/blood-2017-04-636431](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-636431)
4. Upshaw JD Jr, Reidy TJ, Groshart K: Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: response to plasma manipulations. South Med J 78:677-680, 1985. DOI: [10.1097/00007611-198506000-00016](https://doi.org/10.1097/00007611-198506000-00016)
5. Camilleri RS, Scully M, Thomas M et al.: A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom." J Thromb Haemost 10:1792-1801, 2012. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2012.04852.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04852.x)
6. Kremer Hovinga JA, George JN: Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 381:1653-1662, 2019. DOI: [10.1056/NEJMra1813013](https://doi.org/10.1056/NEJMra1813013)
7. Shatzel JJ and Taylor JA: Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. Med Clin North Am 101:395-415, 2017. DOI: [10.1016/j.mcna.2016.09.010](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010)
8. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K et al.: The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. Haematologica 104: 2107-2115, 2017. DOI: [10.3324/haematol.2019.216796](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.216796)
9. Scully M, Antun A, Cataland SR et al.: Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 390:1584-1596, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2314793](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314793)
10. Laguna P, Szczepanska M, Wojdalska M et al.: Real-world safety and efficacy of rADAMTS13 in the treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients in Poland. J Thromb Haemost. 2024 Nov 26:S1538-7836(24)00698-6. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.11.008



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: rADAMTS13 (Apadamtase alfa) (D-1109)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Januar 2025

von 15:02 Uhr bis 15:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Dr. Fanter
Herr PD Dr. Hahn
Frau Serdani-Neuhaus
Frau Dr. Brück

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik Köln**:

Frau Prof. Dr. Habbig
Herr Prof. Dr. Brinkkötter

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)**:

Herr Dr. Hassenpflug

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**:

Herr Prof. Dr. Miesbach

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Hr. Prof. Dr. Bommer
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigen Sie bitte, wir sind eine Viertelstunde zu spät, aber die vorherigen Anhörungen haben sich etwas länger hingezogen. Wir sind jetzt bei TOP 4.1.7 bei Apadamtase alfa, eine Enzyersatztherapie zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit cTTP.

Wir haben es hier mit einem Orphan zu tun, das unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen worden ist. Deshalb sind die Basis der heutigen Anhörung zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des G-BA vom 2. Dezember des vergangenen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Takeda GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, vom Universitätsklinikum Köln, Frau Professor Dr. Sandra Habbig und Herr Professor Dr. Paul Brinkkötter, vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Herr Dr. Hassenpflug, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Übung folgend die Anwesenheit feststellen, nachdem ich Ihnen allen noch ein gutes neues Jahr gewünscht habe. Weil wir heute erst den 6. Januar haben, geht das noch. Für den pharmazeutischen Unternehmer Takeda müssten anwesend sein Frau Dr. Fanter, Herr PD Dr. Hahn, Frau Serdani-Neuhaus und Frau Dr. Brück, für die Uniklinik Köln Frau Professor Dr. Habbig und Herr Professor Dr. Brinkkötter,

(Frau Prof. Dr. Habbig, Uniklinik Köln: Er ist nicht da, ich vertrete ihn mit.)

für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr Dr. Hassenpflug, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr Professor Dr. Miesbach, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Bommer und Herr Professor Dr. Wörmann sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das von Takeda?

Frau Dr. Fanter (Takeda): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fanter, Sie haben das Wort. Bitte.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Haben Sie vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, im Rahmen der mündlichen Anhörung heute auf Ihre offenen Fragen zur Nutzenbewertung von ADZYNMA als Enzyersatztherapie zur Behandlung des ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, kurz cTTP, eingehen zu können. Wir möchten heute gerne der Einfachheit halber vom Handelsnamen ADZYNMA sprechen, auch wenn es entgegen der üblichen Praxis ist. Gemeint ist damit natürlich der Wirkstoff rekombinantes ADAMTS13.

Zunächst möchte ich Ihnen seitens Takeda unser heutiges Team für die Anhörung vorstellen: Neben mir sind Frau Brück und Frau Serdani-Neuhaus anwesend, die beiden haben maßgeblich das Dossier erstellt, sowie Herr Hahn, der bei Fragen zur Statistik zur Verfügung steht. Mein Name ist Lena Fanter, und ich verantworte das Verfahren seitens Takeda.

Ich möchte eingangs gerne kurz darlegen, was das Krankheitsbild der cTTP charakterisiert, welche Probleme im aktuellen Therapieansatz bestehen und wo der ungedeckte medizinische Bedarf liegt, wie ADZYNMA diesen Bedarf adressiert und auf welcher Basis der Evidenz sich der Zusatznutzen von ADZYNMA ableiten lässt.

Die cTTP ist eine ultra seltene, lebensbedrohliche Blutgerinnungsstörung. Sie wird den thrombotischen Mikroangiopathien zugeordnet und kann unbehandelt in bis zu 90 Prozent zu thromboembolischen Ereignissen mit Todesfolge führen. Ursächlich für die Erkrankung sind Mutationen im ADAMTS13-kodierenden Gen, die zu einem schwerwiegenden Mangel des ADAMTS13-Enzyms führen. Dieses Enzym ist aber in der Physiologie der primären Hämostase elementar. Ohne dieses Enzym können – einfach gesprochen – Blutgefäße verstopfen. Mikrothromben oder auch größere thrombotische Ereignisse äußern sich im ersten Schritt durch Thrombozytopenien, mikroangiopathische hämolytische Anämie und Organischämien. Dies kann in der Folge an verschiedenen Organen massive Schädigungen verursachen, wie beispielsweise akutes Nierenversagen, Schlaganfälle oder Herzinfarkte, die tödlich verlaufen können.

Auch der Innovationsausschuss des G-BA stellt in der Projektbeschreibung zur Förderung der S3-Leitlinie in der TTP die Seltenheit der Erkrankung, die möglichen schwerwiegenden Folgen und die Relevanz der Früherkennung heraus.

Welche Limitationen bestehen mit der aktuellen Therapie? Bislang werden diese Patienten mit Plasmainfusionen behandelt. Diese gehen mit deutlichen Limitationen einher, die ich gerne in drei zentrale Aspekte aufschlüsseln möchte: Erstens. Die Krankheitskontrolle unter Plasmatherapie ist das Schwert. Das liegt darin begründet, dass die ADAMTS13-Konzentration im Plasma nicht standardisiert ist und somit Unklarheit bezüglich der tatsächlich infundierten Menge ADAMTS13 besteht. Eine unzureichende Substitution des fehlenden ADAMTS13, das ist durch Studien belegt, kann weitere akute cTTP-Episoden mit potenziell schwerwiegenden Folgen für die betroffenen Patienten auslösen.

Zweitens. Plasmainfusionen können vielfältige, mitunter schwerwiegende Nebenwirkungen haben. Es können immunologische Reaktionen auf bestimmte Plasmabestandteile ausgelöst werden, die häufig die Gabe von Glucocorticoiden und/oder Antihistaminika notwendig machen. Diese Reaktionen können bis zum lebensgefährlichen anaphylaktischen Schock reichen. Insbesondere durch die lebenslange Therapienotwendigkeit sind die betroffenen Patienten unter Plasmatherapie ein Leben lang diesem hohen Risiko ausgesetzt.

Drittens. Die Plasma-Prophylaxe bedeutet für die Patienten eine Infusion mit hohen Volumina alle zwei bis drei Wochen und das lebenslang. Der damit einhergehende zeitliche Therapieaufwand ist hoch. Das stellt die Vereinbarkeit mit dem normalen Alltag, wie zum Beispiel Beruf und Familie, vor große Herausforderungen. Die Folge können signifikante Probleme mit der Adhärenz zur Prophylaxebehandlung sein, wodurch Patienten mit dieser schwerwiegenden Blutgerinnungsstörung potenziell untertherapiert bleiben. In Summe können die Patienten mit einer Plasmatherapie nicht ausreichend behandelt werden.

Die Zulassung von ADZYNMA als Orphan Drug und unter außergewöhnlichen Umständen durch die EMA bestätigt den hohen medizinischen Bedarf in dem Anwendungsgebiet und den besonderen Stellenwert von ADZYNMA für diese Patienten. ADZYNMA kann die aktuellen Probleme in der Versorgung decken, indem der ursächliche Enzymmangel durch eine Enzyersatztherapie adressiert wird.

ADZYNMA ermöglicht eine verlässliche Krankheitskontrolle durch eine standardisierte und zielgerichtete Substitution des fehlenden Enzyms. Es werden dabei maximale ADAMTS13-Spiegel von 100 Prozent erreicht, verglichen mit nicht einmal 20 Prozent unter Plasmatherapie, wie es in der Studie war. ADZYNMA reduziert das Risiko unerwünschter Ereignisse gegenüber Plasmatherapien. So werden vor allem allergische Reaktionen vermieden. ADZYNMA reduziert die Therapielast erheblich, weil es eine Therapie mit

geringem Volumeneinsatz ist, und die Patienten können die Behandlung selbst in wenigen Minuten auch zu Hause durchführen. In der Gesamtschau können die Patienten somit ein normales Leben führen.

Wie können wir diese Vorteile mit Evidenz belegen? Mit der Zulassungsstudie ist uns gelungen, was von vorneherein absehbar sehr herausfordernd war: eine randomisiert kontrollierte Studie mit aktivem Kontrollarm in einer so extrem seltenen Erkrankung. Wir sind stolz darauf, nicht nur Ergebnisse einer einarmigen Studie vorlegen zu können, wie es in so ultraseltenen Erkrankungen oft der Fall ist, sondern eine in Abstimmung mit der EMA konzipierte Studie mit aktivem Kontrollarm.

Das Crossover-Design stellt damit laut EMA die bestverfügbare Evidenz dar. Wir konnten trotz der wenigen Patienten und der limitierten Power relevante Erkenntnisse im Indikationsgebiet gewinnen. Die Studie belegt eine verbesserte Krankheitskontrolle unter ADZYNMA. Subakute cTTP-Ereignisse, die eine frühe Therapieeinleitung erfordern, da sie unbehandelt zu schwerwiegenden Folgen wie anhaltenden Organschäden führen können, konnten in der Zulassungsstudie bedeutsam reduziert werden.

Die Studie belegt auch ein verbessertes Sicherheitsprofil im Vergleich zur Plasmatherapie. Dies zeigt sich bei ADZYNMA in den reduzierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und allergischen Reaktionen im Vergleich zur Plasmagabe. Demzufolge wurde die Gabe von Glucocorticoiden zur Behandlung von Nebenwirkungen der Plasmatherapie in der Studie unter ADZYNMA auf null reduziert.

Abschließend möchte ich meine wichtigsten Punkte kurz zusammenfassen: Patienten mit dieser extrem seltenen, potenziell lebensbedrohlichen Blutgerinnungsstörung können unter der aktuellen Therapie einer Plasmainfusion nicht ausreichend behandelt werden. Unter Plasmatherapie besteht sowohl hinsichtlich der Krankheitskontrolle als auch bezüglich des Nebenwirkungsprofils ein hoher medizinischer Bedarf. ADZYNMA hat einen Paradigmenwechsel in der Therapie der cTTP eingeläutet.

Erstmals steht eine zugelassene, rekombinant hergestellte Enzymersatztherapie zur Verfügung, die zielgerichtet den ursächlichen Enzymmangel substituiert, die Erkrankung damit verlässlich kontrolliert und ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber der Plasmatherapie vorweist. Gleichzeitig befreit die Enzymersatztherapie Patienten von dem enormen Aufwand, der mit jeder einzelnen Plasmainfusion einhergeht.

Für eine so seltene Erkrankung liegt uns hier ein starkes Evidenzpaket vor. Gleichwohl sind wir uns der Limitationen bewusst, die mit dem Crossover-Design einhergehen und die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzes erschweren. Wir konnten jedoch mit der vorliegenden RCT und vor dem Hintergrund der geringen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet und der Studie in mehreren Endpunkten statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von ADZYNMA aufzeigen. Diese belegen den Zusatznutzen, der sich für die betroffenen Patienten ergibt. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Fanter, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben hier einen Wirkstoff, der zur Prophylaxe und zur Behandlung akuter Episoden der cTTP zugelassen ist. Deshalb die Frage: Wie ist die klinische Bedeutung einer Vermeidung oder klinischen Verzögerung von TTP-Schüben für Patientinnen und Patienten mit cTTP einzuschätzen, damit wir uns zunächst ein Bild von der Krankheitslast und von der Problematik machen können? Wer kann und möchte dazu als erstes etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann kurz anfangen, obwohl ich nicht der am meisten behandelnde Arzt bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Herrn Miesbach als nächstes. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ganz wichtig dabei ist, dass dieses Krankheitsbild nicht homogen ist. Obwohl es so selten ist, ist es ziemlich inhomogen. Patienten werden in unterschiedlichen Altersgruppen diagnostiziert. Wir haben eine unterschiedliche Schwere der Erkrankung. Das ist exakt die Frage, die Sie stellen, Herr Hecken. Wer braucht die Prophylaxe, und wer ist mit dem jetzigen Spektrum gut bedient? Ich glaube, es ist fair, wenn wir die Experten der Reihe nach durchgehen, weil wir in der Diskussion gemerkt haben, dass das jeweilige Erleben und das Patientenkollektiv, das die Expertinnen und Experten haben, durchaus unterschiedlich sind. Es reicht von sehr früh diagnostizierten TTP-Patienten bis zu welchen, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Deshalb sind hier die Pädiatrie, die Gerinnung und die Nephrologie vertreten, jetzt aber auch durch die Pädiatrie, weil wirklich alle Fachgebiete diese Patienten sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich beginne mit Herrn Miesbach, weil er sich als erstes gemeldet hat, dann gehen wir alle durch. Herr Miesbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): In Ergänzung zu dem sehr schönen Bericht von Takeda und Herrn Wörmann: Das ist in der Tat eine sehr heterogene Erkrankung. Es gibt ein Register, das Kollegen in der Schweiz in Bern mit 130 Patienten führen, was angesichts der seltenen Erkrankung enorm ist. Anhand dieses Registers sieht man, dass schon sehr früh Manifestationen möglich sind. Etwa 20 bis 30 Prozent haben im Kindes- und Jugendlichenalter Manifestationen.

Wie unterscheidet sich die cTTP von der iTTP? Es treten eher arterielle Komplikationen, Niereninsuffizienz und auch eine relativ frühe Eklampsie bei schwangeren Patienten auf. Das sind alles Krankheitsbilder, die schubartig auftreten können, und die sowohl eine Behandlung, die deutlich über den Limitationen liegt, die wir mit FFP sehen, das wurde angesprochen, als auch prophylaktisch und ein Hometreatment ermöglichen. Das ist eine ganz andere Therapiemöglichkeit für Patienten, sich das zu Hause intravenös zu injizieren, als das zur regelmäßigen FFP-Gabe mit den möglichen Nebenwirkungen, Volumenüberdosierungen und allergischen Reaktionen zu machen.

Hinzu kommt vielleicht ergänzend, dass es anhand der Literatur immer wieder Berichte gibt, dass die Therapie der cTTP mit FFP nicht ausreichend ist. Es gibt aufgrund unterschiedlicher Gründe immer wieder Therapieversager unter FFP. Das wurde jetzt mit dem rekombinanten ADAMTS13 bislang noch nicht gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Miesbach. – Herr Professor Bommer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Vielen Dank, dass ich Stellung nehmen darf. Bei der cTTP ist es besonders wichtig, auf die neurologischen Langzeitprobleme aufmerksam zu machen, die bei Patienten entstehen können, die nicht ausreichend kontrolliert sind. Insbesondere die ZNS-Beteiligung ist ein wichtiges Thema in der Morbidität der Patienten im langfristigen Verlauf. Aus eigener Erfahrung weiß ich, dass Patienten, die nicht rechtzeitig diagnostiziert werden und dann nicht konsequent behandelt worden sind, langfristige Einschränkungen mit Schlaganfällen, zum Teil in zweistelliger Zahl, im Laufe des Lebens zu tun haben und dann dauerhaft arbeitsunfähig oder berufsunfähig werden. Man schafft mit einer Frischplasmagabe in sehr vielen Fällen durchaus eine Kontrolle der Erkrankung, aber auch da gilt, dass die erreichbaren ADAMTS13-Spiegel deutlich niedriger liegen als die, die man mit der rekombinanten Variante der Therapie erreicht, sodass die Effizienz der Behandlung gelegentlich leidet, insbesondere dann, wenn die Patienten die Adhärenz zur Therapie nicht ausreichend wahrnehmen. Deshalb ist die rekombinante Form mit der Selbstapplikation eine Alternative, die vor allem die Compliance der Patienten erhöhen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bommer. – Das waren jetzt die GTH und die DGHO. Herr Hassenpflug, ich sehe gerade Ihre Mail hier. Ich verstehe hier

alles sehr gut. Hat sonst noch irgendjemand Tonprobleme? Das müsste an Hamburg liegen. Stürmt es bei Ihnen, Herr Hassenpflug?

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Wir sind zu weit weg. – Aber vielleicht – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Frau Habbig habe ich als erstes, und dann sind Sie dran. Frau Professor Habbig, bitte.

Frau Prof. Dr. Habbig (Uniklinik Köln): Ich kann aus pädiatrischer Sicht berichten. Wir sehen vor allem die Kinder oder die Patienten, die schon sehr früh manifest sind. Es ist durchaus erstaunlich, dass es Menschen gibt, die ohne ADAMTS13 so lange ohne Manifestationen bleiben. Es gibt durchaus Berichte, dass die Kinder subklinisch die gerade genannten neurologischen Probleme doch im Alter erleben. Das eine jugendliche Kind, den wir seit dem frühen Kindesalter behandelt haben, hat in Schüben immer mit einem akuten Nierenversagen reagiert, nur um das einmal zu beschreiben. Wenn man das nicht behandeln würde, müsste man eine Dialysetherapie machen. Das ist für die Patienten hoch relevant und für die Kinder auch mit der Plasmagabe eine Volumentherapie und ein immunologischer Eingriff, der so nicht auf Dauer wünschenswert ist. Es ist etwas anderes, wenn man erst in späteren Jahren beginnt, aber wenn man das ab dem Kleinkindalter oder zum Teil ab dem Säuglingsalter behandelt, wäre diese zielgerichtete Therapie sinnvoller und auf jeden Fall eine Therapie notwendig, um die akuten Schübe bei den Patienten zu verhindern, die schon so früh manifest werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Habbig. – Herr Professor Hassenpflug,

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Entschuldigung, ich habe einige Teilsätze nicht gehört. Vielen Dank für die Gelegenheit, aus pädiatrischer Sicht zu ergänzen. Alles, was die Vorredner gesagt haben, gilt auch für die Pädiatrie. Ich glaube, hier ist hervorzuheben: Wir haben in der Pädiatrie vor allem zwei Probleme. Das erste ist, die Diagnose überhaupt zu stellen. Das ist häufig von erheblichen Verzögerungen begleitet. In diesen Zeiten passieren leider auch zum Teil irreversible Organschäden am ZNS oder anderen Organen. Das unterstreicht, dass auch die abortiven Schübe eine hohe Wichtigkeit haben und uns anzeigen, dass hier Behandlungsbedarf ist.

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hören wir Sie nicht mehr.

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Natürlich ist der Aufwand zeitlich – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es hat bei „Der zweite Punkt ist...“ aufgehört. Herr Hassenpflug, wir haben sie hervorragend gehört, bis zu dem zweiten Punkt. „Der zweite Punkt ist“, und dann kam der Ausfall.

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Das ist der Behandlungsaufwand. Die Kinder verpassen die Schule, die Eltern verpassen die Arbeit. Die Heimselbstbehandlung, die mit dieser Therapie möglich ist, ist tatsächlich ein Game Changer. Wir haben auf jeden Patienten, den wir mit Standard of Care behandeln, einen bis zwei, bei denen wir es noch nicht initiiert haben, weil man es sich zwar für die Kinder wünscht, dass alle auf einer Prophylaxe sind, aber praktische Limitationen bestehen.

(Tonausfall)

Im echten Leben ist das limitiert, und hier ist ADZYNMA ein Meilenstein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt müssen Sie noch einmal bei den „praktischen Limitationen bestehen“ beginnen. Da war der Ton wieder weg. Wir verstehen aber jetzt, welches Problem Sie haben.

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Ich weiß nicht, was Sie nicht mehr gehört haben. Alles davor Gesagte ist richtig. Die Limitationen für Zeit und Venenzugang und kleinen Kindern Erwachsenenplasma zu transfundieren, sind wegen der Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen zunehmend in die Kritik gekommen. Mein Punkt ist: Es gibt doch eine ganze Reihe von Patienten, die wir führen, die aus genau diesen Gründen keine prophylaktische Therapie machen. Das ist etwas, was wir uns anders wünschen und hoffen, mit dem neuen Medikament umsetzen zu können. Die, die es gibt, die aber aus den genannten Gründen keine Therapie machen, werden statistisch nicht erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, jetzt haben wir es auch für die Stenografin, in drei Anläufen zusammenhängend. Herzlichen Dank, Herr Dr. Hassenpflug. – Gibt es Fragen der Bänke, Patientenvertretung, FB Med? – Herr Annacker und Frau Frank von der FB Med. Herr Annacker, bitte.

Herr Annacker: Da wir gerade bei der Therapie waren, wäre meine Frage an die Kliniker und Klinikerinnen bezüglich der Therapie mit dem wie in der Studie erfolgten Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor-Konzentraten. Uns interessiert für das Verständnis, welche Rationale dem zugrunde liegt. Ich habe recherchiert, dass da wohl auch Teile dieses Enzymes enthalten sind. Aber man würde durchaus erst einmal denken, dass es etwas kontraproduktiv ist, da mit Gerinnungsfaktoren zu therapieren. Vielleicht könnten Sie das einmal ausführen. – Ich habe anschließend noch eine Frage an die Kliniker, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe als erstes Herrn Hassenpflug.

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Ich hoffe, Sie können mich hören. – Das ist tatsächlich versucht worden. Das ist mehr im angloamerikanischen Raum gemacht worden. Die Anteile an ADAMTS13 in diesen Konzentraten sind insgesamt so gering, dass das in unserem Dachverband nicht so umgesetzt worden ist. Die Mengen, die darin sind, sind gering. Darum sind die Empfehlungen klar formuliert, auf die anderen Verfahren einzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen?

Herr Annacker: Darf ich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Annacker: Da wir gerade bei den Klinikerinnen und Klinikern sind, habe ich eine Frage zur Immunogenität, also die Bildung von Autoantikörpern auf diese Enzymtherapie. Wie schätzen Sie das ein? Hat das auch einen Einfluss auf die Wirksamkeit dieser Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Annacker. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das könnte jeder beantworten, aber Herr Professor Miesbach hat sich gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Miesbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH): Vielen Dank, das ist eine sehr relevante Frage. Gerade wir aus der Hämophilie sind dazu sehr sensibilisiert. Meines Wissens hat es in den Studien keine funktionellen Antikörper gegeben, die dazu geführt haben, dass die Wirksamkeit nachlässt. Es gibt verschiedene Studien, die Antikörper zu ADAMTS13 gemessen haben, teilweise im FFP selbst und teilweise auch in anderen Applikationen. Das ist ein Problem, das auftritt. Es hängt stark davon ab, welche Antikörper es sind. Das sind meistens IgG3-, IgG4-Antikörper. Gegen welche Epitope sind die gerichtet? Das ist mit Sicherheit weiterhin ein sehr interessantes und spannendes Forschungsfeld. Das können Sie sich vorstellen. Aber meines Wissens sind die mit dem Rekombinanten ADAMTS13 nicht in dem Maße festgestellt worden, dass sie zu einer geringeren Effektivität geführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Miesbach. – Herr Annacker, zufrieden oder Nachfrage? – Okay. Dann habe ich noch Frau Brück zum ersten Teil der Frage von Herrn Annacker.

Frau Dr. Brück (Takeda): Erst zum ersten Teil, zu den Faktor-VIII-Präparaten: Wir wollten noch einmal einordnen, dass in der Studie 281102 nur ein sehr geringer Teil der Patienten diese Faktor-VIII-Präparate erhalten hat. Wir möchten zu der Antikörperdiskussion ergänzen, dass in keiner der Studien bislang für die cTTP-Patienten solche Antikörper festgestellt worden sind. Derzeit gibt es noch die PASS-Studie in Abstimmung mit der EMA, in der solches Auftreten weiter untersucht wird. Aber bislang ist dort nichts bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Brück. – Jetzt habe ich Frau Frank.

Frau Frank: Ich möchte gerne etwas zur statistischen Auswertung der Studie sagen. Sie haben für die Nutzenbewertung eine randomisierte, kontrollierte Crossover-Studie vorgelegt, was wir in der vorliegenden sehr seltenen Indikation generell als äußerst positiv bewerten. Jedoch erfordert die Auswertung einer Crossover-Studie die Berücksichtigung des Studiendesigns in der Auswertung der Daten. Wir haben in der Nutzenbewertung bereits angemerkt, dass Ihre statistischen Auswertungen in dieser Hinsicht als nicht adäquat erachtet werden. Sie müssen bei einer Crossover-Studie die Verbundenheit der Daten, also die intraindividuelle Abhängigkeit berücksichtigen. Die mit der Stellungnahme vorgelegte Literatur beschreibt das auch, geht jedoch explizit nur auf die Auswertung für kontinuierliche Endpunkte ein. Sie haben mit dem Dossier jedoch nur die Auswertung für dichotome Endpunkte vorgelegt, und ein Chi-Quadrat-Test ist hierfür aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der intraindividuellen Abhängigkeit nicht adäquat. Zudem wären relative Risiken anstelle der von Ihnen verwendeten Odds Ratios für die Quantifizierung eines Zusatznutzens wünschenswert. Daher möchten wir Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, adäquate Auswertungen, die die intraindividuelle Abhängigkeit der Daten berücksichtigen, im Anschluss an die Anhörung nachzureichen. Möchten Sie dazu Stellung nehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Frank. – Herr Hahn hat sich gemeldet.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Herzlichen Dank für die Frage. Wir sind in der Stellungnahme ausführlich darauf eingegangen, dass aus unserer Sicht die verwendete statistische Methodik adäquat ist. Die dort angegebene Literatur, da haben Sie recht, bezieht sich auf kontinuierliche Daten. Allerdings ist die Vorgehensweise genau dieselbe wie beim statistischen Test, den wir durchgeführt haben, weil die kontinuierlichen Daten dort mit unverbundenen t-Tests ausgewertet wurden. Wenn wir das auf unseren Kontext übertragen, dann kommt der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung, sodass wir in dieser Frage dissent bleiben.

Was die Frage der Verwendung von Odds Ratios angeht, so verweisen wir hier auf die IQWiG-Methoden und die Dossievorlage des G-BA, die die Odds Ratios als relatives Effektmaß vorsehen. Wir haben in der Stellungnahme auf Verfahren referenziert, in denen der G-BA auf solche Odds Ratios zurückgegriffen oder diese bei der Beschlussfindung berücksichtigt hat, sodass wir als pharmazeutischer Unternehmen nicht nachvollziehen können, dass Sie hier die Odds Ratios als anerkanntes relatives Effektmaß nicht berücksichtigen möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehmen wir das zur Kenntnis. – Frau Frank noch einmal.

Frau Frank: Okay, vielen Dank. Ich kann das nicht ganz nachvollziehen, weil diese Übertragbarkeit des t-Tests auf den Chi-Quadrat-Test nicht gegeben ist. In dem einen Buch, das Sie referenziert haben, wird zum Beispiel auf den McNemar-Test für dichotome Daten als Test dargelegt. Einen Chi-Quadrat-Test haben wir in der Literatur nirgendwo gefunden. Der Mainland Gart Test oder der Prescott-Test wird noch verwendet.

Zu den Odds Ratios habe ich mir Ihre zitierten Beschlüsse angeschaut. Das kann man bei uns auch nicht ganz nachvollziehen, weil Sie Beschlüsse genommen haben, die vom IQWiG – – Da wurde auch gesagt, da wurden Odds Ratios dargestellt. Aber es wurde auch im IQWiG-Dossier

gewünscht, dass noch einmal relative Risiken nachgerechnet werden. Auch an den anderen zwei Beschlüssen war es nicht nachvollziehbar. Im Endeffekt ist in der Modulvorgabe immer gewünscht, dass Odds Ratios, relative Risiken und die Risikodifferenz dargestellt werden. Sie haben nur die Odds Ratios dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich kann Ihnen in diesem Detail nicht folgen, aber es läuft im Endeffekt darauf hinaus, ob der Chi-Quadrat-Test ein geeigneter Test für verbundene Stichproben ist, die wir hier haben. Das sehen Sie im Prinzip so. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Es ist nicht so, dass die Stichproben hier verbunden sind. In der zitierten Literatur wird ausschließlich oder konkret darauf abgestellt, dass hier unverbundene Testverfahren anzuwenden sind. Es wird darauf hingewiesen, dass in hochkomplizierten Studien oft verbundene Testverfahren verwendet werden, wie der McNemar-Test zum Beispiel. Ich habe das, nachdem Sie die Nutzenbewertung veröffentlicht haben, auch mit dem McNemar-Test durchgerechnet. Wenn wir das machen würden, würden wir beispielsweise bei den super akuten Events vom Zusatznutzenausmaß, was wir geclaimt haben, von gering auf erheblich steigen, was aber aus unserer Sicht inhaltlich völlig inadäquat wäre, verbundene Stichproben zu unterstellen, weil wir nicht in ihrer Gänze verbundene Stichproben haben. Deshalb haben wir uns entschieden, analog zur Literatur unverbundene Verfahren anzuwenden, die natürlich konservativer sind als die verbundenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie sehen das hier nicht als verbundene Stichproben. Darauf läuft es hinaus. Sie sehen das hier als unverbundene Stichproben. Sie sagen, dass Sie bei dem, wofür Sie sich entschieden haben, den Chi-Quadrat-Test zu verwenden, im Endeffekt die Effektgröße eher konservativer, das heißt, kleiner geschätzt wird. Jetzt ist meine Frage: Wir werden das sicherlich diskutieren. Wie gesagt, das übersteigt auch meine Differenzierungsfähigkeit. Wäre es denn möglich? Sie haben diesen McNemar-Test testhalber gerechnet und ihn darüber laufen lassen, halten es aber aus methodischen Gründen für falsch.

Jetzt müssten wir die Diskussion führen, wenn wir das nicht haben. Es gibt die Möglichkeit, Sie haben gesagt, das sei eine weniger konservative Schätzung, sprich: die Unterschiede würden größer werden. Könnten Sie das im Sinne einer „Sensitivitätsanalyse“, ich sage es einmal in Anführungsstrichen, ohne dass Sie in irgendeiner Art und Weise von Ihren methodischen Grundsätzen abgehen, eventuell, da Sie es gerechnet haben, noch nachliefern? Wäre das möglich? Ich meine, auch das IQWiG stellt im Anhang Sachen dar, die es für nicht korrekt hält. Wäre das möglich, dass wir die Diskussion führen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Ich will noch einmal klarstellen, es ist nicht so, dass die Stichproben rein unverbunden oder rein verbunden sind. Die haben Aspekte von beidem. In dem vorliegenden Kontext muss man eine Abwägungsentscheidung treffen. Die läuft analog zur Literatur so, dass man hier unverbundene Testverfahren verwendet, weil die Unverbundenheit dominiert. Wir könnten selbstverständlich die verbundenen Analysen nachliefern, das könnten wir tun. Würden Sie uns dann gegebenenfalls mitteilen, ob Sie das für alle Endpunkte haben wollen oder nur für die, für die wir beispielsweise ein Ausmaß des Zusatznutzens geclaimt haben, sodass wir das machen könnten? Machbar wäre es. Wie gesagt, das ist im Widerspruch zur Literatur.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bräuchten es, wenn, dann komplett. Wie gesagt, ob wir es am Ende zugrunde legen, ist eine ganz andere Frage. Frau Müller will nur vermeiden, dass wir an den Punkt kommen, dass wir sagen, es wäre doch wichtig gewesen, dass wir es gehabt hätten und uns dann die Angaben fehlen. Aber wenn, dann hilft uns nur das Komplettpaket,

nicht nur für die Endpunkte, für die Sie Zusatznutzen geclaimt haben. Ich glaube, das ist methodisch so richtig, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, auf jeden Fall. Gerade vor dem Hintergrund, dass es aus Ihrer Sicht nicht rein verbunden, nicht rein unverbunden ist, denke ich, ist so eine Sensitivitätsanalyse methodisch vertretbar. Dann weiß man, in welchem Bereich sich möglicherweise eine Unsicherheit bewegt, die da ist. Wir sind sehr froh, dass es vergleichende Daten in dieser ultraseltenen Indikation gibt. Wenn es möglich ist, die anzuschauen, wäre das wünschenswert, sagen wir es einmal so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie sagen, es ist wünschenswert. Ich sage, wir schauen einmal, was wir damit machen. Aber dafür brauchen wir sie zunächst einmal. Wenn Sie es gerechnet haben, ist es gut. – Ich habe jetzt Frau Wenzel-Seifert mit einer Wortmeldung.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte nur sicherstellen, dass Sie auch die relativen Risiken, wie von der FB Med gewünscht, berechnen, wenn Sie schon dabei sind. Ich glaube, das wäre hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn, Sie haben es gehört?

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Ja, ich habe es zur Kenntnis genommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, Anmerkungen, Beschwerden? – Frau Müller noch einmal und danach Herr Broicher.

Frau Dr. Müller: Ich lasse Herrn Broicher vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker bezüglich ihrer Einschätzung der Operationalisierung der subakuten TTP-Episoden. Das war definiert als mindestens zwei Ereignisse unter der Auswahl einer Thrombozytopenie, einer Erhöhung des LDH-Wertes und von Symptomen. Könnten Sie Ihre Einschätzung bezüglich der Relevanz der Laborparameter geben und vielleicht etwas dazu sagen, wie regelmäßig diese Ereignisse mit Symptomen verbunden sind, ob es tatsächlich Ereignisse gibt, bei denen ausschließlich die Laborparameter ausreißen? Inwieweit sollte das dann behandelt werden? Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Ist bekannt oder haben Sie Auswertungen dazu, wie viele von diesen subakuten Ereignissen mit Symptomen verbunden waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Bommer, Sie haben die Hand gehoben. War das eine Wortmeldung?

Herr Prof. Dr. Bommer (DGHO): Ja, das war eine Wortmeldung. Im Grunde ist es so, dass, wenn sich Laborparameter verändern, häufig schon eine relevante mikroangiopathische hämolytische Anämie vorliegt. Wenn eine Thrombozytopenie, eine Anämie oder eine Hämolyse auftritt, muss man davon ausgehen, dass Mikrothrombose-Ereignisse stattfinden und relevante Organe betreffen, vorzugsweise das Hirn oder die Nieren und damit eine Organschädigung stattfindet, selbst wenn sie zunächst keine Symptome macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bommer. – Gibt es dazu weitere Erläuterungen, Anmerkungen von den Klinikern? – Das sehe ich nicht. Frau Brück von Takeda hat sich zum zweiten Teil der Frage gemeldet.

Frau Dr. Brück (Takeda): In der Studie war es so, und das haben wir deskriptiv im Dossier beschrieben, dass alle Patienten, die ein subakutes Event erlitten haben, dabei zeitgleich auch ein symptomatisches Event wie Abdominalschmerzen, Fieber, Kopfschmerzen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Broicher: Ja, das ist beantwortet. Dürfte ich noch eine Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Broicher: Es gab den Kritikpunkt bezüglich des Studiendesigns, dass die Carry-over-Effekte zu berücksichtigen sind. Meine Frage an die Kliniker ist: Für wie relevant halten Sie diese Carry-over-Effekte?

Und eine Frage an den pU: Ist bekannt, wann die letzte Gabe der Studienmedikation vor Periodenwechsel stattgefunden hat, damit man ungefähr anhand der Halbwertszeitanalysen schauen kann, wie viel entweder rekombinantes Enzym bzw. das durch das Plasma zugeführte Enzym noch im System der behandelten Personen war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern zum ersten Teil der Frage etwas sagen? – Herr Dr. Hassenpflug, bitte.

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Ich glaube, der pU müsste hierzu mehr Stellung nehmen. Aber ich halte den Effekt für nicht so groß, weil auch 14 Tage nach Gabe von ADZYNMA keine signifikante Aktivität mehr nachweisbar ist. Darum ist es ein relativ kurzer Zeitraum, in dem noch Aktivität vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hassenpflug. – Frau Brück, bitte.

Frau Dr. Brück (Takeda): Genau. In Bezug auf den Wechsel war es so, dass die Patienten praktisch von dem einen prophylaktischen Treatment auf das andere gewechselt waren. Da stand der zweiwöchentliche Abstand im Vordergrund. Ansonsten wäre hier der ethische Aspekt einer Unterdosierung relevant gewesen. Vor diesem Hintergrund sind die Patienten entsprechend übergegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Im Prinzip zwei Wochen vor Periodenwechsel war normalerweise die letzte Gabe. Es gab auch die Möglichkeit, einwöchentlich dosiert zu werden. Das waren aber nicht so viele Leute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brück, bitte.

Frau Dr. Brück (Takeda): Gut 80 Prozent der Patienten in der Studie hatten eine zweiwöchentliche Gabe. Von daher stand das hier im Fokus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher, okay?

Herr Broicher: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einen anderen Aspekt bei diesen Carry-over-Effekten besprechen. Das ist hier die Problematik. Sie haben ausgeführt, eine Wash-out-Phase vor dem Crossover ist ethisch nicht vertretbar. Das ist nachvollziehbar. Wir müssen Crossover machen, weil wir so wenig Patienten haben. Sonst hätte man keine vergleichende Studie machen können. Alles nachvollziehbar.

Sie haben sich in der Stellungnahme – damit meine ich den pharmazeutischen Unternehmer – dazu ausgelassen, dass diese Carry-over-Effekte wahrscheinlich, aber aus den genannten Gründen unvermeidbar und bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen sind. Jetzt ist meine Frage, und das geht auch an die Kliniker: Wenn ich eine Crossover-Studie habe, dann habe ich das Problem, dass ich eine Effektvermischung habe. Falls Effekte mit einer gewissen Verzögerung auftreten, habe ich die beiden jeweiligen – Also wenn Arm A dann zu Arm B wechselt, orte ich die Arm B zu. Wenn Arm B in Arm A wechselt, vice versa. Das heißt, ich habe eigentlich eine Art von Vermischung bei der Safety und der Wirksamkeit.

Meine Frage ist: Wie schätzen Sie das ein, wie lange später so etwas hier bei dieser speziellen Patientenklientel nach der Gabe noch auftritt?

Und dann – das ist eher eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, an Herrn Hahn vielleicht. Wenn es bei der Safety und der Wirksamkeit eine Durchmischung gibt, weil das dadurch passiert, würden Sie dann denken, der Effekt wird in seiner Größe eher unterschätzt oder überschätzt? Kann man sich eine Konstellation vorstellen, in der ein Effekt durch ein Crossover-Design überschätzt wird, dass man einen größeren Effekt im Crossover-Design misst, als es in Wirklichkeit gibt?

Ich weiß nicht, ob das etwas zu abstrakt ausgedrückt ist, aber das ist eine Frage, die ich mir gestellt habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, die Frage ist nicht abstrakt gestellt. Für mich ist nur die Frage, ob man sie beantworten kann, weil sie sehr spekulativ ist, aber das werden wir jetzt ergründen. Beginnen wir mit Herrn Hahn, der adressiert war. Frau Brück hatte sich davor, glaube ich, schon gemeldet, und dann fragen wir die Kliniker. Herr Hahn, bitte.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Das ist wirklich eine abstrakte Frage bzw. eine, die nur unter dem Treffen von Annahmen zu beantworten ist. Wenn Sie unterstellen, dass Sie dem Wirkstoff, in dem Fall ADZYNMA beispielsweise, eine höhere Wirksamkeit zuordnen, dann ist davon auszugehen, dass durch diesen Crossover-Effekt eher eine Unterschätzung des Effekts zu erwarten ist, das unter dieser Annahme. Auf jeden Fall ist die Aussagesicherheit durch einen möglichen Carry-over-Effekt reduziert. Unter der Annahme würde man von einer Unterschätzung ausgehen. Die ethischen Aspekte hatten wir schon in der Stellungnahme adressiert, sodass ich jetzt sagen würde, rein inhaltlich können wir einen Carry-over-Effekt nicht ausschließen, sodass eine statistische Testung zwar denkbar, aber wenig aussagekräftig wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Brück, haben Sie noch etwas dazu oder jemand von den Klinikern? Ich stelle mir auch die Frage, ob man das in irgendeiner Form von Annahme ableiten könnte. – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur von der methodischen Seite aus sehen. Wir reden über einen relativen Effekt von 0,148, also 0,15. Wenn wir subakute TTP anschauen, sind das zwei gegen 13. Das ist fast ein dramatischer Effekt von dem, was wir sehen. Deshalb glaube ich, dass ein leichter Carry-over-Effekt und eine leichte Unterschätzung das Ergebnis nicht infrage stellen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Hassenpflug, bitte.

Herr Dr. Hassenpflug (UKE): Ich versuche mich einmal an einer pathobiologischen Spekulation. Wir brauchen für das Readout für einen Schub erstens die fehlende ADAMTS13-Aktivität. Das definiert den Patienten mit einer cTTP. Wir brauchen in aller Regel ein auslösendes Ereignis. Im Kindesalter ist das in der Regel eine Infektion. Das ist in erster Linie nicht so sehr abhängig von diesem Carry-over-Effekt einer Plasmaaktivität von ADAMTS13, sondern ist der Infekt da oder nicht? Insofern würde ich das eher als nicht so relevant ansehen. Aber das ist Spekulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde sagen, vergessen wir es, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, wir sprechen darüber. Ich wollte nur die Meinungen dazu einsammeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Ich habe keine weiteren Wortmeldungen mehr. – Frau Fanter, Sie haben die Gelegenheit, aus Ihrer Sicht die vergangene Diskussion zusammenzufassen, wenn Sie möchten.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Sehr gerne. Ich fasse mich auch gerne kurz. Vielen Dank für die Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich drücke auf die Tube, nicht, weil ich Feierabend haben will, sondern weil wir danach noch ein Dreier-Paket haben. Ein Teil der Teilnehmer bleibt auch dabei. Vor diesem Hintergrund will ich die anderen nicht zu lange warten lassen. Sie haben auch eine Viertelstunde gewartet. Insofern ist noch alles gut.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ich gebe mir Mühe. – Wir haben heute sehr viele methodische Fragen zur durchgeführten RCT und zur Übertragbarkeit und Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext hoffentlich zu Ihrer Zufriedenheit beantworten können. Es ist sehr erfreulich, dass trotz Feiertag so viele klinische Experten aus dem ganzen Bundesgebiet und aus den vielen heterogenen Fachrichtungen zu der Anhörung beitragen konnten. Wir haben gehört, dass die cTTP eine ultraseltene Erkrankung ist, die therapiebedürftig ist und unbehandelt zu schweren Schäden und zum Tod führen kann.

Wir haben mit der vorgelegten RCT ein für die Seltenheit dieser Erkrankung starkes Evidenzpaket im Rahmen der bestverfügbaren Evidenz vorlegen können, die bei diesen geringen Patientenzahlen möglich ist. Wir sind uns dessen bewusst, dass das Crossover-Design hinsichtlich der Auswertung nicht trivial ist. Wir sind dennoch von der Qualität der Daten überzeugt, die wir vorgelegt haben, die statistisch signifikante Vorteile für ADZYNMA aufzeigen, und das ist trotz der geringen Patientenzahlen und Studienteilnehmer bemerkenswert. Damit sehen wir bestätigt, dass ADZYNMA den therapeutischen Bedarf deckt und auch den Zusatznutzen bestätigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten, die uns einiges erläutert haben. Ich höre gerade Feiertag und sage, in Berlin gibt es keine Feiertage, aber es stimmt, in Bayern, Baden-Württemberg, Sachsen-Anhalt ist, glaube ich, Feiertag. Das ist doch wichtig. Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das bei unseren weiteren Beratungen zu werten haben.

Herr Doktor Hahn, wenn es ginge, dass Sie uns bis Freitag die Daten, die Sie uns unverbindlich und ohne Übernahme irgendwelcher haftungsrechtlichen Ansprüche übermitteln, damit wir sie haben, wenn wir sie brauchen sollten. Damit beende ich diese Anhörung, bedanke mich und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Tschüss, danke.

Schluss der Anhörung: 15:53 Uhr