

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

rADAMTS13 (ADZYNMA[®])

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 29.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	55
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	56
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	56
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	60
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	61
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Laborparameter und Schweregrade akuter cTTP-Episoden	12
Tabelle 3-2: Dokumentierte klinische Manifestationen bei Patienten mit cTTP vor Aufnahme in das internationale cTTP-Register	14
Tabelle 3-3: Zusammenfassung verschiedener FFP-Dosierungsempfehlungen	17
Tabelle 3-4: Klassifizierung von unerwünschten Ereignissen nach Plasmatransfusionen.	19
Tabelle 3-5: Übersicht der viralen Infektionen aus dem cTTP-Register	20
Tabelle 3-6: Klinische Herausforderungen der prophylaktischen Plasmatransfusionen	21
Tabelle 3-7: Für die Schätzung der Prävalenz berücksichtigte Quellen	24
Tabelle 3-8: Berechnung der Prävalenz der cTTP in Deutschland.	24
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	26
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-12: Durchschnittliches Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2017	33
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	45
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen, die bei mit ADZYNMA behandelten Patienten berichtet wurden.....	54
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen im RMP.....	57
Tabelle 3-23: RMP- Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	58
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Wirkung normaler ADAMTS13-Level vs. ADAMTS13-Mangel (cTTP) (1, 6)	11
Abbildung 3-2: Ablauf der Diagnosestellung von cTTP (Modifiziert nach (24)).	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains
AVP	Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer
BÄK	Bundesärztekammer
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
cTTP	Kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
DF	Durchstechflasche
EET	Enzymersatztherapie
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FFP	Fresh Frozen Plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virusinfektion
HCV	Hepatitis-C-Virusinfektion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
I.E.	Internationale Einheit
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
iTTP	Immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
KG	Körpergewicht
MAHA	Mikroangiopathische Hämolytische Anämie
PBT	Plasmabasierte Therapie
PZN	Pharmazentralnummer
rADAMTS13	rekombinantes ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains)
S/D-Plasma	Solvent/Detergent treated Plasma
SGB	Sozialgesetzbuch
SSW	Schwangerschaftswoche
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
vWF	von-Willebrand-Faktor
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für Seltene Leiden (Orphan Drug) hat rADAMTS13 am 03. Dezember 2008 den Status eines Arzneimittels für die Behandlung seltener Leiden durch die Europäische Kommission erhalten (Orphan Designation Number EU/3/08/588/) (1). Der

Status wurde am 01.08.2024 im Rahmen der Zulassungserteilung durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bestätigt (2).

Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs mit der Zulassung als belegt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht bestimmt, da die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der zulassungsbegründenden Studie erfolgt.

In der zulassungsbegründenden Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 mit Standard of Care (SoC), in vorliegender Indikation einer plasma-basierten Therapie (PBT), verglichen; siehe detaillierte Studienbeschreibung in Modul 4 dieses Dossiers. Das Ausmaß des Zusatznutzens von rADAMTS13 wird gegenüber der PBT (SoC) im Vergleichsarm der Studie 281102 quantifiziert.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 12.07.2023 statt (Beratungsanforderung 2023-B-133) (3). Die darin niedergeschriebene Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht relevant.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von rADAMTS13 entnommen (4). Die Angaben zum Orphan Drug Status und zur Zulassung als Orphan Drug sind öffentlich zugänglichen Dokumenten auf der Internetseite der EMA zu entnehmen. Die Informationen zum Beratungsgespräch stammen aus der finalen Niederschrift des G-BA (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Agency EM. EU/3/08/588 - orphan designation for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. 2008.
2. Agency EM. Assessment Report - Adzynma: International non-proprietary name: rADAMTS13. Procedure No. EMEA/H/C/006198/0000. 2024.
3. G-BA. G-BA Beratung Finale Niederschrift Apadamtase alfa. 2023.
4. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche, angeborene Enzymmangelkrankung des Blutes. Verursacht wird die cTTP durch eine autosomal rezessive Mutation im ADAMTS13-Gen, die zu einem schweren Mangel an dem Enzym ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains) führt (1, 2). cTTP wird unter dem ICD-10-Code M31.1 den thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) zugeordnet, jedoch existiert kein dezidiertes ICD-10-Code für die cTTP. TMA sind charakterisiert durch eine gestörte Regulation der Blutgerinnung, wodurch sie zu Schäden in den kleinen Blutgefäßen führen (1). Die cTTP ist dabei eine sehr seltene, aber wichtige Differentialdiagnose der TMAs mit spezifischen Therapieansatz und lebenslanger Krankheitslast. In der ICD-11-Klassifizierung fällt die cTTP unter die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und den ICD-11-Code 3B64.14, innerhalb welcher sie mit der immunvermittelten Form der TTP (iTTP) zusammengefasst wird.

Pathophysiologie der cTTP

Die zugrunde liegende Pathophysiologie der cTTP ist auf einen erblichen Mangel des von-Willebrand-Faktor (vWF)-spaltenden Metalloproteins ADAMTS13 zurückzuführen (2, 3). Der vWF wird permanent, aber insbesondere bei verschiedenen Reizen von Endothelzellen exprimiert, an welchen unter Scherbedingungen Thrombozytenbindungsstellen freigelegt werden. ADAMTS13 spaltet die ultragroßen Multimere, wodurch ihre Fähigkeit zur Thrombozytenbindung reduziert wird. In Abwesenheit von ADAMTS13 persistieren die ultragroßen Multimere und führen zu spontaner Thrombozytenaggregation (3). Patienten mit cTTP weisen in der Regel weniger als 10 % der normalen ADAMTS13-Aktivität auf (3), was zu erhöhten Konzentrationen von ungespaltenen vWF-Multimeren im Blut und zur Bildung von Mikrothromben führt. In der Folge kommt es zur Thrombozytopenie und zur Zerstörung von Erythrozyten durch Scherstress, der in kleinen Blutgefäßen auftritt, was zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) und zur Entwicklung von Schistozyten führt (4) (Abbildung 3-1). Diese mikrothrombotischen Ereignisse verursachen akute, sowie subakute Manifestationen und es besteht das Risiko einer fortschreitenden Organfunktionsstörung und schwerer Exazerbationen, die ohne angemessene Behandlung lebensbedrohlich sein können (2, 5).

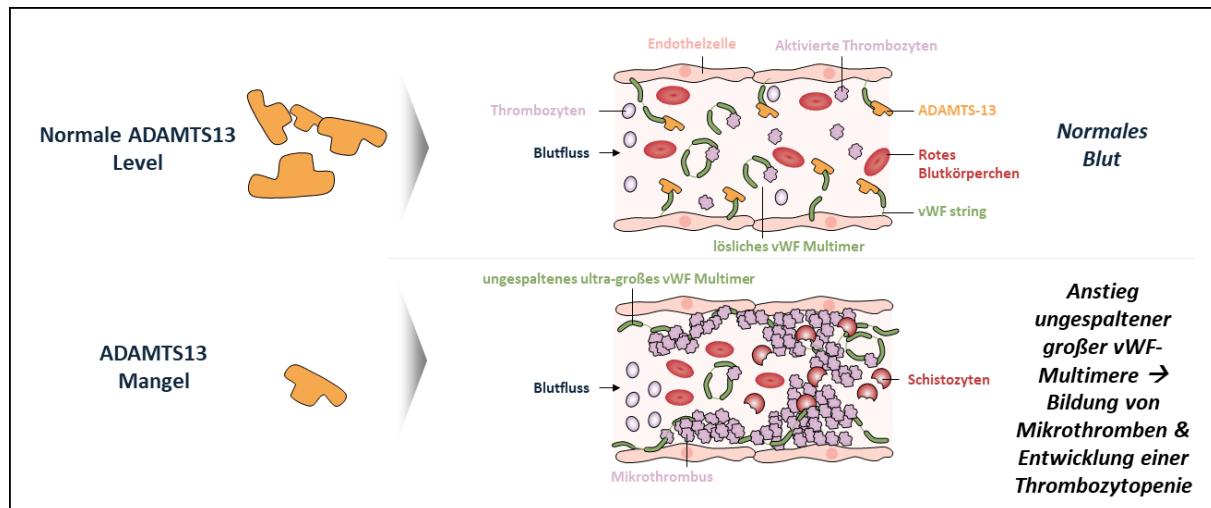


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Wirkung normaler ADAMTS13-Level vs. ADAMTS13-Mangel (cTTP) (1, 6)

Genetische Grundlagen der cTTP

Die cTTP wird autosomal rezessiv vererbt und wird durch Mutationen im ADAMTS13-kodierenden Gen auf dem Chromosom 9 (*9q34*) verursacht (7-9). Seit der ersten genetischen Analyse von Patienten mit kongenitalem ADAMTS13-Mangel im Jahr 2001 wurden mehr als 200 verschiedene ADAMTS13-Mutationen identifiziert (3). Einige dieser Mutationen sind mit einem frühen, schweren Krankheitsbeginn und andere mit einem späten Krankheitsbeginn oder einem Auftreten innerhalb einer Schwangerschaft assoziiert (7, 10).

Selbst bei identischen ADAMTS13-Genotypen zeigen Patienten mit cTTP eine variable Krankheitsentstehung und weisen heterogene klinische Verläufe auf. Obwohl cTTP zu jedem Zeitpunkt im Leben eines Patienten manifest werden kann, sind die frühe Kindheit und die Schwangerschaft Zeiträume, die mit einem hohen Risiko für das Auftreten klinischer Symptome assoziiert sind (5).

Klinische Manifestation der cTTP

Die klinischen Erscheinungsbilder der cTTP können sehr heterogen sein, was in Kombination mit der Seltenheit der Erkrankung zu Verzögerungen in der Diagnose führen kann (11). Infolge der durch den ADAMTS13-Mangel bedingten mikrothrombotischen Ereignisse treten wiederkehrende akute Episoden, subakute Manifestationen, sowie Langzeit-Organschäden auf. Diese können spontan oder im Rahmen von Infekten, physischem als auch psychischem Stress jederzeit auftreten und stellen damit eine lebenslange Krankheitslast dar. Betroffene Organe sind u.a. Gehirn, Herzen und Nieren, es kann jedoch jedes Organsystem betroffen sein. Zu den Hauptmanifestationen der cTTP gehören Thrombozytopenie, MAHA, fluktuierende

neurologische Symptome, Niereninsuffizienz und Fieber (12). Diese treten jedoch nicht zwangsläufig bei jeder akuten Episode auf.

Akute Episoden von cTTP können mit klinischen Symptomen einhergehen, die zu unterschiedlich ausgeprägten ischämischen Funktionsstörungen oder Schäden führen können (13, 14). In der Tabelle 3-1 erfolgt eine Einteilung verschiedener Schweregrade einer akuten cTTP-Episode gemäß den möglichen klinischen Ausprägungen, die von kleinen Hämatomen bis zum Tod reichen können. Trotz der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Sterblichkeitsrate akuter Episoden weiterhin hoch (15). Bei jeder neuen akuten Episode besteht das gleiche Mortalitätsrisiko wie bei der initialen akuten cTTP-Episode (16).

Insbesondere in der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für akute cTTP-Episoden, die nicht nur die werdende Mutter, sondern auch das ungeborene Kind schädigen bzw. zu einem Abort führen können (5).

Tabelle 3-1: Laborparameter und Schweregrade akuter cTTP-Episoden

Charakteristische Laborparameter einer akuten cTTP-Episode	
Thrombozytopenie, Schistozyten im peripheren Blutausschlag, MAHA, vermindertes Hämoglobin oder Hämatokrit, vermindertes Haptoglobin, erhöhtes LDH, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Retikulozytenzahl	
Schweregrad der akuten cTTP-Episode	
Mild	Petechien, kleine Hämatoeme, Kopfschmerzen, Vertigo, Nausea, Somnolenz, Fatigue, Fieber, Schüttelfrost, Gastrointestinale Symptome (z. B. Erbrechen, abdominale Beschwerden, Diarrhöe), Mikroskopische oder makroskopische Hämaturie, Hämolytische Gelbsucht, Tachykardie, mäßige Dyspnoe
Moderat	TIA, Angina pectoris, Arrhythmien, Akute Niereninsuffizienz (Pathologische Nierenparameter), Schwangerschaftsbedingtes TTP-Ereignis mit Abort <10. Woche
Schwerwiegend	Ischämischer Apoplex, Koma, Krampfanfall oder Bewusstseinsstörung, die Atemwegsschutzmaßnahmen und Beatmung erfordern, Akuter Myokardinfarkt, Akute Niereninsuffizienz (Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich), Multiorganversagen, Schwangerschaft mit Abort ≥10. SSW oder Frühgeburt < 34. Woche
Tödlich	Tödlicher Ausgang einer typischen TTP-Episode und/oder Tod durch ein zerebrovaskuläres oder kardiovaskuläres Ereignis, Tod während der Schwangerschaft
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: (5)	

cTTP-Manifestationen treten nicht ausschließlich in akuter Form auf, sondern können sich als chronische subakute Ereignisse manifestieren.

Bei Patienten mit subakuten Ereignissen treten unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Somnolenz, abdominale Beschwerden und subfebrile Temperaturen auf. Löst sich die Symptomatik nach einer Plasmainfusion auf, deutet dies auf ein subakutes cTTP-Ereignis hin (5). Auch in dem cTTP-Register aus Großbritannien (UK) wurden ähnliche Symptome bei Patienten beobachtet, die als subakute Ereignisse eingeordnet werden. Hier traten abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen und Migräne sowie Lethargie auf. Trotz der Behandlungsmöglichkeit mit PBT (SoC) reichte dies bei 70 % der Patienten nicht aus, die subakuten Symptome vollständig und dauerhaft zu kontrollieren (7).

Ein chronischer ADAMTS13-Mangel, wie er bei allen cTTP-Patienten trotz kontinuierlicher PBT-Prophylaxe (SoC) vorhanden ist, gilt als klinisch relevanter kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Risikofaktor (5).

Sowohl die akuten Ereignisse als auch die subakuten Ereignisse können zu anhaltenden Organschäden bei den betroffenen Patienten führen.

Bis zu einem Medianalter von 21 Jahren (0-77 Jahre) traten in einer Studie bei 34 % (n=73) der cTTP-Patienten (n=217 Patienten insgesamt) bereits mindestens eine schwere Morbidität in Form eines Apoplex, einer Nierenschädigung, die eine Dialyse oder Transplantation erforderlich macht oder einer Herzschädigung (Myokardinfarkt, Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz) auf. Ein Apoplex war die häufigste schwere Morbidität, die auftrat (n=62), wobei diese bei 21 % (n=13) der Patienten unter 10 Jahre auftraten und Patienten teilweise mehrere schwere Morbiditäten gleichzeitig aufwiesen (17). 69 % der 54 überlebenden Patienten, die im Median 10 Jahre lang nachbeobachtet wurden (Spanne: 1-47 Jahre), hatten teilweise trotz PBT-Prophylaxe (SoC) eine anhaltende oder wiederkehrende schwere Morbidität (17). Insgesamt verstarben in der Studienkohorte 32 Patienten, wobei die verstorbenen Säuglinge noch nicht berücksichtigt sind. Mehr als die Hälfte der Patienten (18 Patienten, 56 %) verstarb vor dem Erreichen des 20. Lebensjahres (17).

Ein ähnliches Bild zeigte sich in einer multinationalen Chart Review Studie, nach welcher ein Organschaden in 28 % der Patienten nach einer TTP-Manifestation entstanden ist, wobei neurologische, renale und kardiale Schäden am häufigsten auftraten (18). Die Belastung durch rezidivierende akute TTP-Episoden und daraus resultierende neurologische, kardiovaskuläre und renale Folgeerkrankungen sowie anderer Komorbiditäten ist erheblich (19).

Die ersten cTTP-Ereignisse treten in der Regel in einem frühen Alter bereits auf und können zu anhaltenden Organschäden führen. Da die Diagnose cTTP häufig erst mit dem (wiederholten) Auftreten von akuten Episoden gestellt wird, führt dies dazu, dass die Prävalenz insbesondere arterieller thrombotischer Ereignisse und von Komorbiditäten bei Einschluss in das internationale cTTP-Register hoch ist (5). Eine Übersicht aus dem internationalen cTTP-Register fasst zusammen, welche Komorbiditäten bei Patienten mit cTTP vor Einschluss in das Register aufgetreten sind (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Dokumentierte klinische Manifestationen bei Patienten mit cTTP vor Aufnahme in das internationale cTTP-Register

Art der Erkrankung/Ereignisse	Anteil Patienten (%) n=83
Arterielle thromboembolische Erkrankungen⁺	30 (36 %)
Myokardinfarkt	4 (4.8 %)
TIA	13 (16 %)
Apoplex	22 (27 %)
andere	4 (4.8 %)
Andere neurologische Erkrankungen⁺	18 (22 %)
Epileptischer Krampfanfall	6 (7.2 %)
Kopfschmerzen	3 (3.6 %)
andere	12 (14 %)
Venöse thromboembolische Erkrankungen⁺	3 (3.6 %)
Niereninsuffizienz⁺	26 (31 %)
Pathologische renale Veränderungen	17 (20 %)
Hämodialyse	8 (10 %)
Nierentransplantation	2 (2.4 %)
Lebererkrankungen⁺	
Hyperbilirubinämie in der Neugeborenenperiode	36 (43 %)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
⁺ Für die verschiedenen Krankheitskategorien wird die Gesamtzahl der betroffenen Patienten angegeben (da ein Patient mehr als eine Erkrankung pro Kategorie haben kann, kann die Summe aller Erkrankungen pro Kategorie größer sein als die Anzahl der betroffenen Patienten).	
Quelle: (5)	

Diagnosestellung

Die sehr niedrige Prävalenz von cTTP und die wie zuvor beschriebene heterogene klinische Präsentation stellen erhebliche diagnostische Herausforderungen für Ärzte dar (1). Eine verzögerte Diagnose ist aufgrund der klinischen Überschneidung mit anderen TMA-Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen außerhalb des TMA-Formkreises nicht ungewöhnlich (20, 21). Laut dem TTP-Register in UK wird fast die Hälfte der Patienten nicht mit Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert und es vergehen im Median etwa 4 Jahre (2-516 Monate) vom Auftreten der ersten Symptome bis zur korrekten Diagnose (7). Im internationalen cTTP-Register zeigte sich, dass vom ersten Auftreten der Erkrankung (Alter im Median 4,6 Jahre (0-70 Jahre)) bis zur klinischen Diagnose (Median 18 Jahre (0-70 Jahre)) im Median über 13 Jahre bis zur korrekten Diagnose der cTTP vergangen sind (5).

Dies führt oft zu schwerwiegenden Komplikationen wie Schlaganfällen, Fehlgeburten und Organfunktionsstörungen (7) und trägt zusätzlich zu einer Untertherapie und daraus resultierend dem Auftreten von cTTP-assoziierten Komplikationen bei.

Die TTP erfordert eine umfassende Diagnostik, die eine detaillierte Anamnese, klinische Beurteilung und umfassende Laboranalysen einschließt (12). Dabei sind die Bestimmung und Bestätigung des Mangels der ADAMTS13-Aktivität entscheidend (22). Ein schwerer ADAMTS13-Mangel (<10 %) zusammen mit Thrombozytopenie ohne Nachweis inhibitorischer ADAMTS13-Antikörper bestärkt die Diagnose einer cTTP (22-24). Da es nicht immer möglich ist festzustellen, ob ein Patient ADAMTS13-Antikörper aufweist, sind für eine endgültige Diagnose der cTTP humangenetische Analysen erforderlich (12, 24). In diesem Zuge wird auch empfohlen, nahe Verwandte zu testen, da ein erhöhtes Risiko für dieselbe Mutation innerhalb der Familie besteht (12).

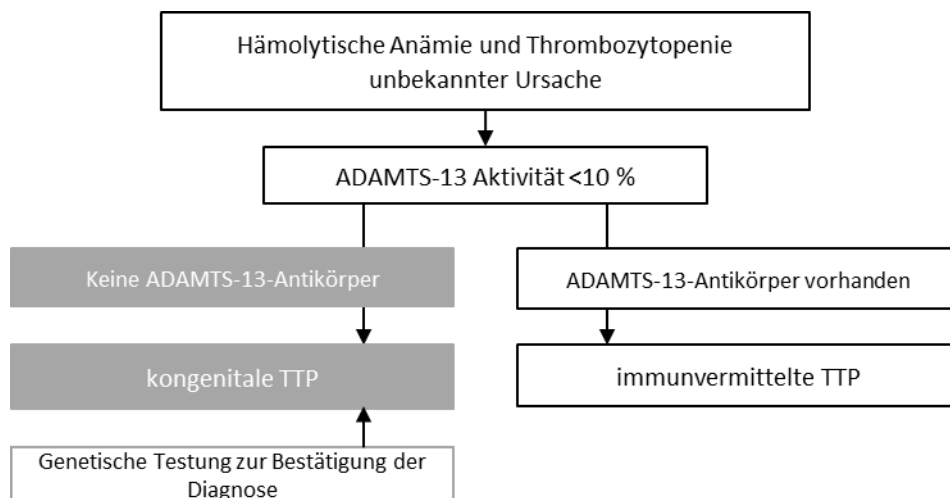


Abbildung 3-2: Ablauf der Diagnosestellung von cTTP (Modifiziert nach (24)).

Therapie der cTTP

Aufgrund der Pathophysiologie zielt die Therapie der cTTP darauf ab, durch Wiederherstellung der ADAMTS13-Aktivität die Häufigkeit lebensbedrohlicher akuter TTP-Episoden, isolierter Krankheitsmanifestationen und von Langzeit-Organschäden zu reduzieren (7).

Sowohl die Behandlung akuter Episoden als auch die prophylaktische Behandlung der cTTP beruhen auf einer Substitution von ADAMTS13 durch den Einsatz plasmabasierter Therapien (PBT, SoC), einschließlich frischem, gefrorenem Plasma (FFP, fresh frozen plasma), Solvens/Detergens zur Virusinaktivierung behandeltem Plasma (S/D-Plasma) und selten angewendeter Faktor VIII/vWF-Konzentraten (7, 25-27). FFP sowie S/D-Plasma (z.B. Octaplas®) sind für die Therapie der TTP zugelassen, Faktor VIII Präparate besitzen keine Zulassung für die Behandlung der TTP (28, 29).

Grundsätzlich besteht ein Konsens zum Einsatz von PBTs (SoC) bei cTTP. Die Evidenz in Bezug auf den Einsatz bestimmter Präparate und Dosierungsschemata ist jedoch gering, was

sich durch die begrenzte Verfügbarkeit von Leitlinien bzw. der geringen Empfehlungsstärke in den wenigen bestehenden Leitlinien äußert.

Beim Auftreten von akuten TTP-Episoden werden täglich PBT (SoC), meist FFP, bis zur Auflösung der akuten Episode eingesetzt. In dem internationalen TTP-Register betrug die durchschnittliche Dauer einer akuten cTTP-Episode sieben Tage, wobei zur Auflösung der Episode FFP-Dosierungen von 10-15 ml/kg bis zur Remission eingesetzt wurden (2).

Unter Berücksichtigung der individuellen Patientenpräferenzen und klinischen Umstände kann nach der Diagnose der cTTP, welche meist nach einer akuten Erstmanifestation gestellt wird, eine prophylaktische PBT (SoC) eingeleitet werden (23). Die fehlende Standardisierung bei den herkömmlichen PBT (SoC) in Bezug auf die ADAMTS13 Konzentrationen zieht dabei eine Unsicherheit bezüglich der korrekten Dosierung und Dosierungsintervalle nach sich. Die Richtlinien der International Society on Thrombosis and Haemostasis empfehlen eine prophylaktische FFP-Infusion alle 1-3 Wochen (23). Die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) hingegen empfiehlt eine prophylaktische Plasmatherapie mit 5-10 ml/kg und einem Dosisintervall von 2-3 Wochen (30). Weitere Dosierschemata aus Registern und der Literatur sind in der Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3: Zusammenfassung verschiedener FFP-Dosierungsempfehlungen

Quelle	Land	FFP-Dosierung
ISTH-Leitlinie (23) (2020)	International	<i>Prophylaktische Plasmatherapie:</i> 20-30 ml/kg pro Monat entsprechend einer Dosis von 10-15 ml/kg alle 1-3 Wochen <i>Akute Plasmatherapie:</i> täglich bis zur Auflösung der Symptome und Normalisierung der Thrombozytenzahlen
Internationales cTTP-Register (5) (2021)	International	<i>Prophylaktische Plasmatherapie:</i> 10-15 ml/kg alle 2-3 Wochen
Querschnittsleitlinie BÄK (30) (2020)	Deutschland	<i>Prophylaktische Plasmatherapie:</i> 5-10 ml/kg alle 2-3 Wochen
TTP-Register (7) (2019)	Großbritannien	<i>Prophylaktische Plasmatherapie:</i> FFP 10 - 15 ml/kg alle drei Wochen oder FVIII 10 bis 20 I.E./kg, alle vierzehn Tage
TMA-Register (31) (2018)	Frankreich	<i>Prophylaktische Plasmatherapie:</i> 10 ml/kg alle 2-3 Wochen <i>Akute Plasmatherapie:</i> 10-15 ml/kg/Tag bis zur Remission
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Therapieentscheidung für eine Prophylaxe wird unter sorgfältiger Abwägung des Nutzens und Risikoverhältnisses getroffen. 71 % der Patienten wurden bei Einschluss in das internationale Register prophylaktisch behandelt (5). Ähnliche Zahlen wurden in der britischen Kohorte im TTP-Register berichtet, hier erhielten 69 % der erfassten Patienten eine Prophylaxe (7). Es lässt sich somit feststellen, dass trotz der Risiken und Belastungen der PBT (SoC), der überwiegende Teil der cTTP-Patienten mit einer Prophylaxe behandelt wird.

Während außerhalb der Schwangerschaft gemäß Leitlinien unter Abwägung neben der prophylaktischen Plasmainfusion auch beobachtendes Abwarten verfolgt werden kann, bestehen eindeutige Empfehlungen in der Schwangerschaft. Um die Mortalität und Morbidität der Mutter und des ungeborenen Kindes zu senken, empfehlen die ISTH-Leitlinien nachdrücklich eine prophylaktische Plasmainfusion. Diese eindeutige Empfehlung gilt auch für die Behandlung von Kindern (23). Eine Untersuchung von klinischen Aufzeichnungen aus dem französischen Register für TMAs ergab, dass sich cTTP im Kindesalter, insbesondere

hinsichtlich der klinischen Präsentation und des Bedarfs an prophylaktischer Behandlung, anders als bei Erwachsenen zeigt (31). Bei Kindern traten häufiger Rückfälle und eine 47 %ige Rate von ischämischen TTP-Folgeerkrankungen auf. Dies erfordert umso mehr eine konsequent überwachte Prophylaxetherapie (31).

Beschreibung der Zielpopulation.

rADAMTS13 ist eine Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). Der Einsatz der EET umfasst Patienten aller Altersgruppen mit nachgewiesenem ADAMTS13-Mangel sowohl zur Therapie akuter Ereignisse als auch zur Prophylaxe.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die gegenwärtige Behandlung von cTTP konzentriert sich auf die Ersatztherapie von ADAMTS13 durch akute oder regelmäßige prophylaktische Infusionen von kommerziell verfügbaren plasmabasierten Therapeutika (PBT), welche hinsichtlich der ADAMTS13-Konzentrationen nicht standardisiert sind (32). In einer Studie, die die ADAMTS13-Kinetik nach Infusionen von Plasma (FFP, S/D-Plasma) untersuchte, bestätigte sich, dass sich die ADAMTS13-Level innerhalb der gleichen Plasmazubereitungen unterscheiden (33). Dadurch entstehen Unsicherheiten in der Dosierung insbesondere bei der prophylaktischen Therapie der cTTP-Patienten. Zudem existieren keine etablierten Werte für die anzustrebenden ADAMTS13-Spiegel, um akute Ereignisse zu reduzieren (34). Eine Studie, die sich mit der Pharmakokinetik von Plasmainfusionen auseinandergesetzt hat (n=6), ergab, dass bei 2/3 der cTTP-Patienten entweder die Dosierung oder das Dosierungsintervall angepasst werden müsste, um eine ADAMTS13-Aktivität von über 10 % bis zur nächsten prophylaktischen PBT-Infusion (SoC) aufrechtzuerhalten (34).

Im internationalen cTTP-Register stellte sich heraus, dass die derzeit gängigen Prophylaxe-Schemata mit einer Plasmainfusion von 10-15 ml/kg alle 2-3 Wochen häufig unzureichend sind, um akuten Episoden vorzubeugen, insbesondere bei Kindern und Frauen (5). Die ADAMTS13-Spiegel können durch aktuelle Behandlungsmöglichkeiten mit PBT (SoC) oft nicht ausreichend erhöht werden, um Durchbruchereignisse zu verhindern (35). Bei 28 % (n=11) der Patienten im Register kam es zu einer Rekurrenz einer schweren Morbidität trotz regelmäßiger Plasma-Prophylaxe (17). Unter anderem konnte die Prophylaxe auch das Risiko für einen Apoplex nicht signifikant senken (36). Für die Therapie mit PBT (SoC) sind sehr hohe Plasmavolumina

notwendig, um einen - häufig immer noch unzureichenden- Anstieg von ADAMTS13 zu bewirken. Die Verträglichkeit dieser hohen Volumina beschränkt häufig die möglichen Therapiemaßnahmen, insbesondere bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten (33, 37, 38). Schon bei einer prophylaktischen Gabe von PBT (SoC) nach den ISTH-Richtlinien von 10-15ml/kg, ergibt das bei einem Gewicht von 77 kg eine Menge von 770-1155 ml zu verabreichenden PBT (23).

Viele der unerwünschten Reaktionen, die mit der PBT (SoC) assoziiert sind, sind auch mit der applizierten hohen Menge an Plasma assoziiert (39), was gerade für die prophylaktische Behandlung relevant ist, da cTTP-Patienten über Jahre hinweg PBT (SoC) erhalten (40) (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Klassifizierung von unerwünschten Ereignissen nach Plasmatransfusionen.

Art des unerwünschten Ereignisses nach Plasmatransfusionen	
Immunologisch	Allergische Reaktionen
	Anaphylaxie
	Hämolytische Ereignisse
	Transfusionsbedingte akute Lungenschädigung
Physikalisch-chemisch	Volumenüberlastung
	Reaktionen aufgrund von Zusatzstoffen, z. B. Citrat, Latex
Infektiös	Bakterien
	Viren
	Protozoen
	Prionen, z.B. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
Quelle: (41)	

Neben der begrenzten Wiederherstellung der ADAMTS13-Aktivität können regelmäßige Infusionen mit PBT (SoC) auch mit Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen.

In einer japanischen Kohorte traten bei 78 % der Patienten (n=32), die eine Prophylaxe mit FFP erhielten mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Sinne einer Überempfindlichkeitsreaktion auf. Von 41 Patienten insgesamt wurde bei 30 Patienten eine Urtikaria und bei 4 Patienten eine anaphylaktische Reaktion festgestellt. Ein Anteil von 63 % (26 Patienten) in der Prophylaxe-Gruppe (n=41) erhielt eine Prämedikation mittels Antihistaminika oder Glukokortikoide vor

jeder FFP-Infusion (40). Auch in anderen Untersuchungen wies ein Anteil von rund 37,5 % eine allergische Reaktion nach FFP-Infusion trotz vorheriger Antihistaminika-Gabe auf (37). Insbesondere eine langfristige Gabe von Glukokortikoiden stellt aufgrund der damit einhergehenden Nebenwirkungen eine zusätzliche Belastung der Patienten dar.

Die infektiösen Risiken der Transfusion hängen mit der Quelle, der Testung und der Behandlung des verabreichten Plasmas zusammen und steigen potenziell mit jeder Gabe. Das bei cTTP vorwiegend eingesetzte FFP unterliegt keinem zusätzlichen Verarbeitungsschritt zur Verringerung des viralen Risikos. Es wird jedoch eine zweifache Testung transfusionsrelevanter Infektionsmarker (Hepatitis-B,-C und HIV) vorgenommen, die das Risiko einer Infektion senken (41, 42). Dennoch wies ein Anteil von 11 % der Patienten, die in das internationale cTTP-Register bis 2017 eingeschlossen wurden, eine durch Transfusionen übertragene virale Infektion auf (2) (Tabelle 3-5). Auch in einer japanischen Kohorte konnte bei cTTP-Patienten mit PBT-Prophylaxe (SoC) (n=41), bei knapp 10 % (n=4) eine Infektion mit Hepatitis-A bzw. C-Viren festgestellt werden (40).

Tabelle 3-5: Übersicht der viralen Infektionen aus dem cTTP-Register

	N= 120
Durch Transfusionen übertragene virale Infektionen⁺	13 (11 %)
HBV	3 (2.5 %)
HCV	10 (8.3 %)
HIV	1 (0.83 %)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
⁺ Für die verschiedenen Krankheitskategorien wird die Gesamtzahl der betroffenen Patienten angegeben (da ein Patient mehr als eine Erkrankung pro Kategorie haben kann, kann die Summe aller Erkrankungen pro Kategorie größer sein als die Anzahl der betroffenen Patienten)	
Quelle: (2)	

Zusätzlich zu den Einschränkungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit sind die regelmäßigen PBT-Behandlungen (SoC) sehr belastend, sodass Ärzte, Patienten und, im Falle pädiatrischer Patienten, die Eltern häufig zögern, eine Prophylaxe zu initiieren (5). Die Behandlung mit PBT (SoC) erfordert häufige und aufwändige Besuche im Krankenhaus oder im Infusionszentrum. Gerade für Patienten im ländlichen Raum, die eine längere Anreise zu diesen haben, ist die häufige Behandlung ein großer Zeitaufwand. Die prophylaktische Therapie mit PBT (SoC) bedeutet für die Patienten eine erhebliche Belastung im Alltag und kann zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, was sich auch in einer Studie mit cTTP-Patienten zeigte (43). Die Patienten belastet insbesondere die eingeschränkte Arbeits-/Studierfähigkeit durch die regelmäßigen Behandlungen, der Behandlungsaufwand und die damit verbundenen zeitlichen Einschränkungen (43, 44) (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Klinische Herausforderungen der prophylaktischen Plasmatransfusionen

Herausforderungen aus Patientensicht	Herausforderungen aus Sicht der Behandler
Häufige Krankenhausbesuche	Kein etabliertes Therapieregimen, um Langzeit-Organschädigungen zu vermeiden (bezüglich Infusionsintervall, anzustrebendes ADAMTS13-Level zum Peak und darüber hinaus)
Zeitaufwändige Behandlungen	Nichtverfügbarkeit rekombinanter Produkte
Lebenslange Therapie	Schwere allergische Reaktionen
Schwere allergische Reaktionen	Mögliches Infektionsrisiko
Mögliches Infektionsrisiko	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quelle: (44)	

Neben den unerwünschten Ereignissen unter PBT (SoC) bestehen heterogene Herausforderungen hinsichtlich der Bereitstellung von Plasma, da dieses nicht synthetisch hergestellt werden kann und die Verfügbarkeit abhängig von der Motivation und Bereitschaft der Gesellschaft zu Plasmaspenden ist (41). Die Anzahl von gesunden Spendern unterliegt einer Limitierung durch Krankheitswellen oder Pandemien, wie kürzlich bei COVID-19, was zu einem Mangel führen kann (45, 46). Somit sind PBT (SoC) ein gesellschaftlich begrenztes Gut, dessen Verfügbarkeit ein Risiko für Patienten darstellt, die auf die kontinuierliche Behandlung angewiesen sind.

Es bestehen somit zahlreiche Risiken, die bei der aktuellen cTTP-Therapie mit PBT (SoC) aufgrund der fehlenden Alternativen in Kauf genommen werden.

In der Behandlung der cTTP besteht daher ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine gezielte ADAMTS13 Enzyersatztherapie, die eine verlässliche ADAMTS13-Enzymsubstitution bis zum erforderlichen Titer zulässt und eine verlässliche Wirksamkeit und Sicherheit bietet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die cTTP ist eine ultra-seltene Erkrankung. Es liegen nur sehr limitierte Datenquellen vor. Die Abschätzung der Fallzahlen für Deutschland ist dadurch mit einer hohen Unsicherheit belegt.

Eine Ableitung der Fallzahlen anhand von Routinedaten der Krankenkassen oder Diagnosedaten der Krankenhäuser ist nicht möglich, da für die cTTP kein spezifischer ICD-10-Code zur Identifizierung der Patienten vorhanden ist. Die diagnostizierten cTTP-Fälle werden mit der ICD-10 M31.1 „Thrombotische Mikroangiopathie“ kodiert. Diese ICD-10-Kodierung umfasst neben cTTP jedoch auch andere, häufiger auftretende, thrombotische Mikroangiopathien, wie die immunvermittelte TTP.

In einer orientierenden Literaturrecherche in Pubmed wurde nach Publikationen zu cTTP Registern und Publikationen mit Angaben zur Prävalenz der cTTP gesucht:

Ein deutsches cTTP-Register zur Ableitung der Prävalenz und Inzidenz wird nicht geführt. Im internationalen cTTP-Register waren zum Ende des Jahres 2019 139 Patienten mit bestätigter cTTP dokumentiert. Davon waren 44 Patienten aus Japan. Eine Information zur Anzahl deutscher cTTP-Patienten im internationalen Register ist nicht bekannt (5). Durch die fehlenden Angaben zu Patientenzahlen aus einzelnen Ländern und den jeweiligen Anteilen an der Gesamtzahl der cTTP-Patienten können aus dem internationalen cTTP-Register keine Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz der cTTP abgeleitet werden.

Das TTP-Register in UK beschreibt im Jahre 2019 genau 68 lebende cTTP-Patienten (7). Bei Division mit der beschriebenen UK-Population von 66,84 Mio Einwohnern in 2019, ergibt sich für die UK eine Prävalenzrate von 1,02: 1.000.000 Einwohnern.

In der japanischen Bevölkerung wurde die Prävalenz durch Mutationsanalysen auf 0,91 : 1.000.000 geschätzt (47, 48). In Frankreich wurde über das TMA-Register eine Prävalenz für cTTP von 0,86: 1.000.000 geschätzt (49). Kremer Hovinga et al. berichten von einer Vollerfassung aller cTTP-Patienten in der Schweiz. Im Jahr 2019 waren noch acht Schweizer cTTP-Patienten am Leben, woraus sich eine Prävalenz von 0,93: 1.000.000 ergibt (50). Zhao et al. ermittelten eine genetische Prävalenz von 1,14 : 1.000.000 der cTTP in der nicht-finnischen europäischen Population über Mutationsanalysen in einer Genom-Datenbank (51).

In einem Review-Artikel wird die weltweite Prävalenz der cTTP mit einer Spanne von 0,5 bis 2: 1.000.000 angegeben. Die Angaben stammen laut Literatur aus einer persönlichen Mitteilung und basieren nicht direkt auf der Durchführung einer Studie (3). Die Angaben sind daher nicht nachvollziehbar und werden in der Herleitung der Prävalenz nicht berücksichtigt.

Eine bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie in Norwegen zeigt eine unerwartet hohe Prävalenz mit 17 betroffenen Personen pro einer Million Einwohner (52). Diese wurde auf eine hohe Penetranz der ADAMTS13-Mutation *c.4143_4144dupA* in der norwegischen Bevölkerung zurückgeführt, die zwei Drittel der krankheitsverursachenden Allele ausmacht. Für Deutschland und andere Länder sind solche außerordentlich hohen Prävalenzen nicht beschrieben worden, weshalb die norwegischen Daten in der Darstellung der Prävalenz der cTTP in Deutschland nicht berücksichtigt werden.

Seidizadeh et al. berichteten über eine genetische Prävalenz zwischen 28 und 42:1.000.000 in der europäischen Population (53). In ihrer Analyse wurde jedoch nicht nach einer maximalen Allelfrequenz gefiltert. Daher wurden auch Varianten eingeschlossen, deren Auftreten zu häufig war, um als ursächliche Faktoren für die cTTP zu gelten (51). Zudem ist die Pathogenität einiger der am häufigsten auftretenden ADAMTS13-Varianten in der Literatur als unklar eingestuft (54). Die angegebene Prävalenz wurde daher als nicht klinisch relevant eingestuft und in der Folge nicht weiter berücksichtigt.

Zusätzlich zu der orientierenden Literaturrecherche wurde eine Recherche in öffentlichen Quellen durchgeführt. Bei Orpha.net findet sich für die cTTP (ORPHA:93583) eine Angabe der Prävalenz von < 1: 1.000.000. Für diese Angabe liegt keine Quelle vor, sodass auch dieser Wert für die Herleitung der Prävalenz als nicht geeignet betrachtet wird (55).

Die National Organization for Rare Disorders berichtet von weniger als 1.000 betroffenen cTTP Patienten in der USA, was einer Prävalenz von unter 3 : 1.000.000 entspricht (56). Auch hier liegen keine Quellen vor, sodass diese Werte für die Herleitung der Prävalenz ebenfalls als nicht geeignet betrachtet werden.

Als Arzneimittel zur Behandlung der TTP hat das rADAMTS13 am 03.12.2008 eine Orphan Designation durch die EMA bzw. die Europäische Kommission zugesprochen bekommen (EU/3/08/588). Dem begründenden Text ist zu entnehmen, dass weniger als 2,2 von 10.000 Menschen in der Europäischen Union (EU) an TTP leiden. Da diese Prävalenzangabe auch die häufiger auftretende immunvermittelte TTP (iTTP) umfasst, ist der Wert zur Ableitung der Prävalenz der cTTP nicht geeignet (57).

Da es sich bei cTTP um eine autosomale, rezessive Erbkrankheit handelt, liegen keine geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede vor (2).

Tabelle 3-7: Für die Schätzung der Prävalenz berücksichtigte Quellen

Quelle	Referenzpopulation	Referenzzeitraum	Angaben zur Prävalenz	Prävalenz/ 1.000.000
Joly et al., 2018 (31)	Frankreich	2000 bis 2017	0,86/1.000.000	0,86
Miyata et al., 2013 (47), Kokame et al. 2011 (48)	Japan	<2013	1/1.100.000,	0,91
Kremer Hovinga et al., 2020 (50)	Schweiz	2019	8 von 8,6 Mio.	0,93
Alwan et al., 2019 (7)	UK	2019	68 Lebende Patienten bei Bevölkerung von 66,84 Millionen	1,02
Zhao et al., 2021 (51)	Nicht-finnische Europäer	unbekannt	1,14/1.000.000	1,14
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

In Tabelle 3-7 sind alle Quellen zusammengefasst, die zur Schätzung der Prävalenz in Deutschland als potenziell geeignet erachtet werden. Es ergibt sich eine Spanne für die Prävalenzrate der cTTP von 0,86 bis 1,14 pro 1.000.000 Einwohnern (Tabelle 3-8). Die Übertragbarkeit der Prävalenzraten aus anderen Ländern auf die deutsche Bevölkerung geht mit einer Unsicherheit einher. Außerdem bleibt eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Prävalenzraten auf das aktuelle Jahr 2024. Um in der Schätzung der Prävalenz diese Unsicherheiten auszugleichen, wird in einem zusätzlichen Schritt eine Unsicherheitsspanne von +/- 10 % verwendet (58, 59). Daraus ergibt sich eine Spanne der Prävalenzrate inklusive Unsicherheit von 0,77 bis 1,25 pro 1.000.000 Einwohnern. Im Jahr 2022 lebten in Deutschland 84.358.845 Einwohner (60). Die Prävalenz von Patienten mit cTTP in Deutschland wird darüber berechnet und auf 65 bis 106 Patienten geschätzt.

Tabelle 3-8: Berechnung der Prävalenz der cTTP in Deutschland.

	Untere Spanne ^a	Obere Spanne ^a
Prävalenzrate/1.000.000	0,86 ^b	1,14 ^c
Unsicherheit von +/- 10 %	-10 %	+10 %
Prävalenzrate/1.000.000 mit Unsicherheitsspanne von +/- 10 %	0,77	1,25
Einwohner in Deutschland 2022	84.358.845	
Resultierende geschätzte Prävalenz Patienten mit cTTP in Deutschland inklusive Unsicherheitsspanne von +/- 10 %	65	106
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
^a Die Berechnung der Prävalenz erfolgte mit Microsoft Excel (61). Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.		
^b Niedrigste berücksichtigte Prävalenz aus Joly et al. (31)		
^c Höchste berücksichtigte Prävalenz aus Zhao et al (51)		

Eine Inzidenzrate wird im Rahmen dieses Nutzendossiers nicht dargestellt, da keine ausreichend gesicherten Daten vorliegen, die eine solche Darstellung unterstützen. In der Literatur findet sich lediglich ein Hinweis zur jährlichen Inzidenz des Auftretens des ersten akuten cTTP-Ereignisses in Norwegen mit 0,77: 1.000.000 (52). Die Daten der norwegischen Bevölkerung sind, wie bereits beschrieben, wegen der hohen Penetranz der ADAMTS13-Mutation *c.4143_4144dupA*, nicht auf Deutschland übertragbar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Da es sich bei cTTP um eine sehr seltene, autosomale rezessive Erbkrankheit handelt, sind Veränderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz abhängig von der Geburten- und Sterberate. Geburten- und Sterberaten können in Deutschland als nahezu konstant angenommen werden, so dass gleichbleibende Raten für Prävalenz und Inzidenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
rADAMTS13	65-106	57-92
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie

Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Indikation gemäß Fachinformation umfasst alle Patienten mit cTTP (62). Daher entspricht die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der geschätzten Prävalenz an Patienten mit cTTP von 65 bis 106 Patienten (Herleitung siehe Kapitel 3.2.3).

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde der Anteil der GKV-Versicherten über Angaben aus dem Statistischem Bundesamt und gbe-bund berechnet. 2022 waren insgesamt 73.675.956 Personen in der GKV versichert. Das entspricht bei einer Gesamtbevölkerung von 84.358.845 einem Anteil von 87,34 % GKV-Versicherten. Bezieht man diesen Anteil auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, errechnet sich für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Spanne von 57 bis 92 (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

	Untere Spanne^a	Obere Spanne^a
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland	65	106
Anteil GKV Versicherter in Deutschland 2022	87,34 %	
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57	92
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		
^a Die Berechnung der Prävalenz erfolgte mit Microsoft Excel (61). Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
rADAMTS13	Patienten mit cTTP	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	57-92
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.1 („Charakterisierung der Zielpopulation“) dargestellt und gemäß der Fachinformation (62) umfasst die Zielpopulation von rADAMTS13 alle Patienten mit cTTP. Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist daher identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Informationen zur Herleitung wird entsprechend auf die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Literaturrecherche zu cTTP und Therapien mit PBT (SoC), sowie die Recherche der Literatur von internationalen cTTP-Registern, einer Analyse deutscher und internationaler Leitlinien, den Datenbanken des statistischen Bundesamtes und des Bundesgesundheitsministeriums, sowie weiteren öffentlichen Quellen.

Für die Erfassung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed mit dem folgenden Suchstring durchgeführt: (((Thrombotic AND Thrombocytopenic AND Purpura) AND (congenital OR hereditary)) OR (Upshaw AND Schulman AND syndrome)) AND (prevalence OR incidence)). Es wurden alle Studien mit Daten zur Prävalenz oder Inzidenz der cTTP berücksichtigt. Diese Suche führte zu 99 Treffern (Stand: 15.07.2024). Potenziell relevante Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurden insgesamt 8 Vollpublikationen mit Angaben zur geschätzten Prävalenz identifiziert. 5 Vollpublikationen wurden zur Bestimmung der Prävalenz berücksichtigt (7, 31, 47, 50, 51). 3 Vollpublikationen wurden bei der Betrachtung ausgeschlossen, die Gründe für den Ausschluss sind in Kapitel 3.2.3 aufgeführt.

Zusätzlich zu der orientierenden Literaturrecherche wurde noch eine Recherche in den öffentlichen Quellen *Orpha.net*, *National Organization for Rare Disorders* und den *Orphan Designation durch die EMA* durchgeführt (Stand 15.07.2024). Es konnte keine Publikation bezüglich der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland identifiziert werden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.
2. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15.
3. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1653-62.
4. Shanmugam SG, Priyathersini N, Muralikrishnan S, Balasubramanian A. Thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as recurrent thrombocytopenia in a young female - A case report. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(4):376-80.
5. 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.
6. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-8.
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. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(3).
9. Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med*. 2015;66:211-25.
10. Van Dorland AA, Mansouri Taleghani M, Friedman KD, George J, Hrachovinova I, Knöbl P, et al. Genotype-Phenotype Correlation in Congenital TTP: New Insights from a Multicentre Study with 121 Patients. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):376-.
11. 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.
12. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323-35.
13. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *Cmaj*. 2017;189(4):E153-e9.
14. Stanley M, Killeen RB, Michalski JM. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
2024.
15. Masias C, Cataland SR. Novel therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(1):19-26.
16. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based

Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77-278.

17. Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):750-9.
18. 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-.
19. Schraner M, Tarasco E, Stalder O, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. Insight into the Natural History of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Short- and Long-Term Outcomes in a Longitudinally Followed Large Patient Cohort of the International Hereditary TTP Registry. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):4003-.
20. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):530-8.
21. Trachtman H. HUS and TTP in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1513-26.
22. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
23. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502.
24. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106(1):3-15.
25. Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(7):551-3.
26. Marietta M, Franchini M, Bindi ML, Picardi F, Ruggeri M, De Silvestro G. Is solvent/detergent plasma better than standard fresh-frozen plasma? A systematic review and an expert consensus document. *Blood Transfus.* 2016;14(4):277-86.
27. Scully M, Gattens M, Khair K, Liesner R. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;135(1):101-4.
28. West DB. Fachinformation Gefrorenes Frischplasma 2020.
29. Octapharm. Fachinformation Octaplas. 2022.
30. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2020.
31. Joly BS, Boisseau P, Roose E, Stepanian A, Biebuyck N, Hogan J, et al. ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thromb Haemost.* 2018;118(11):1902-17.
32. Kovarova P, Hrdlickova R, Blahutova S, Cermakova Z. ADAMTS13 kinetics after therapeutic plasma exchange and plasma infusion in patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Clin Apher.* 2019;34(1):13-20.
33. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(19):2055-63.
34. Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, Della Pasqua O, Scully M. Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):88-98.

35. 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-.
36. Borogovac A, Tarasco E, Kremer Hovinga Strelbel JA, Friedman KD, Asch AS, Vesely SK, et al. Prevalence of Stroke and Cognitive Impairment in Patients with Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1008-.
37. Reutter JC, Sanders KF, Brecher ME, Jones HG, Bandarenko N. Incidence of allergic reactions with fresh frozen plasma or cryo-supernatant plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2001;16(3):134-8.
38. 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.
39. Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, Gajic O. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011;51(2):338-43.
40. 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.
41. MacLennan S, Barbara JA. Risks and side effects of therapy with plasma and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(1):169-89.
42. Habler O. Intraoperativer Volumenersatz, Transfusion und Behandlung von Gerinnungsstörungen. *Die Anästhesiologie*. 2018:1009-45.
43. Oladapo AO, Ito D, Hibbard C, Bean SE, Krupnick RN, Ewenstein BM. Patient Experience with Congenital (Hereditary) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Conceptual Framework of Symptoms and Impacts. *Patient*. 2019;12(5):503-12.
44. 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).
45. Kreuz DR. Dringender Aufruf: Wer gesund ist sollte jetzt Blut spenden. 05.01.2023.
46. Cross R. Red Cross Declares First-ever Blood Crisis amid Omicron Surge. 11.01.2022.
47. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan. *Hamostaseologie*. 2013;33(2):131-7.
48. Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1654-6.
49. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-46.
50. Kremer Hovinga JA, Braschler TR, Buchkremer F, Farese S, Hengartner H, Lovey PY, et al. Insights from the Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Discussion of Key Findings Based on Individual Cases from Switzerland. *Hamostaseologie*. 2020;40(S 01):S5-s14.
51. Zhao T, Fan S, Sun L. The global carrier frequency and genetic prevalence of Upshaw-Schulman syndrome. *BMC Genom Data*. 2021;22(1):50.
52. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, Langseth Ø O, Thorstensen K, Brudevold R, et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):73-82.

53. Seidizadeh O, Cairo A, Mancini I, George JN, Peyvandi F. Global Prevalence of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Determined by Genetic Analysis. *Blood Adv.* 2024.
54. LOVD D. variants ADAMTS13 genes.
55. orphanet. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, kongenitale Form.
56. Center GaRDI. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.
57. Agency EM. EU/3/08/588 - orphan designation for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. 2008.
58. Limited BE. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A: Elosulfase alfa (Vimizim®). 2017.
59. GmbH A. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A: Tezepelumab (Tezspire®). 2022.
60. Destatis. Bevölkerung Deutschland. 2024.
61. Takeda G. Berechnung Patientenzahl rADAMTS13. 2024.
62. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbemerkung

Die Dosierung der Behandlung mit rADAMTS13 erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts des betreffenden Patienten. Um den Verbrauch zu berechnen, fließt das durchschnittliche Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2017 in die Berechnung ein (1). Da rADAMTS13 für die Behandlung von Patienten jeden Alters zugelassen ist, bildet das durchschnittliche Körpergewicht eines Säuglings (0 bis < 1 Jahr) die Untergrenze der Dosierung, das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen (≥ 18 Jahre) die Obergrenze.

Tabelle 3-12: Durchschnittliches Körpergewicht gemäß Mikrozensus 2017

Altersgruppe	Durchschnittliches Körpergewicht
Kinder < 1 Jahr (Untergrenze)	7,6 kg
Erwachsene ≥ 18 Jahre (Obergrenze)	77,0 kg
Quelle: (1)	

Diese Annahme erfolgt im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung und berücksichtigt daher nicht mögliche notwendige patientenindividuelle Anpassungen in der benötigten Wirkstoffmenge pro Gabe.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden

*Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel^a				
rADAMTS13	Patienten mit cTTP	Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden ^b : Einmal täglich	1 ^d	4-6
		Prophylaktische Enzyersatztherapie: Einmal alle zwei Wochen ^c	26,1	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.				
^b Die in der On Demand-Kohorte der Studie 281102 eingeschlossenen Patienten wurden vier bis sechs Tage mit rADAMTS13 therapiert (2).				
^c Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden (3).				
^d (2, 4)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus in Tabelle 3-13 wird basierend auf der Fachinformation zu rADAMTS13 angegeben (3). Die Fachinformation unterscheidet hinsichtlich der Anwendung des Arzneimittels zwischen der *bedarfsorientierten Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden* sowie der *prophylaktischen Enzyersatztherapie*.

Bei der Behandlung einer akuten TTP-Episode soll gemäß Fachinformation eine Anfangsdosis von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) rADAMTS13 verabreicht werden. Eine Folgedosis von 20 I.E./kg KG rADAMTS13 wird an Tag 2 gegeben. Ab Tag 3 bis zwei Tage nach Abklingen des akuten Ereignisses werden täglich 15 I.E./kg KG empfohlen. Daraus ergibt sich für die Behandlung einer akuten TTP-Episode in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Abklings des akuten Ereignisses eine Behandlungsdauer von mindestens vier Tagen (Untergrenze der

Behandlungsdauer). Die in der On Demand-Kohorte der Studie 281102 eingeschlossenen Patienten wurden vier bis sechs Tage mit rADAMTS13 therapiert.

Für den Einsatz von rADAMTS13 als prophylaktische Enzymersatztherapie wird gemäß Fachinformation eine Dosis von 40 I.E./kg KG einmal alle zwei Wochen empfohlen. Rechnerisch ergeben sich daraus 26,1 Behandlungen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel ^a			
rADAMTS13	Patienten mit cTTP	Bedarfsorientierte Enzymersatztherapie für akute TTP- Episoden: Einmal täglich	4-6 ^b
		Prophylaktische Enzymersatztherapie: Einmal alle zwei Wochen ^c	26,1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.			
^b Die in der On Demand-Kohorte der Studie 281102 eingeschlossenen Patienten wurden vier bis sechs Tage mit rADAMTS13 therapiert.(2)			
^c Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden (3).			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe ^a (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient ^a (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)			
Zu bewertendes Arzneimittel ^a							
rADAMTS13	Patienten mit cTTP Durchschnittliches Körpergewicht: ^b 7,6 kg – 77,0 kg	Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden: ^c 4-6	Untergrenze des Verbrauchs: Kinder < 1 Jahr (7,6 kg)		684 I.E. – 912 I.E. ≅ 4 – 6 DF à 500 I.E.		
			Tag 1	304 I.E. ≅ 1 DF à 500 I.E.			
			Tag 2	152 I.E. ≅ 1 DF à 500 I.E.			
			Ab Tag 3 bis zwei Tage nach Auflösen der cTTP-Episode	114 I.E. ≅ 1 DF à 500 I.E.			
			Obergrenze des Verbrauchs: Erwachsene ≥ 18 Jahre (77,0 kg)				
			Tag 1	3080 I.E. ≅ 2 DF à 1.500 I.E. und 1 DF à 500 I.E.		6.930 I.E. – 9.240 I.E. ≅ 5 DF à 1.500 I.E. und 2 DF à 500 I.E. – 7 DF à 1.500 I.E. und 2 DF à 500 I.E.	
			Tag 2	1.540 I.E. ≅ 1 DF à 1.500 I.E. und 1 DF à 500 I.E.			
			Ab Tag 3 bis zwei Tage nach Auflösen der cTTP-Episode	1.155 I.E. ≅ 1 DF à 1.500 I.E.			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

		Prophylaktische Enzyersatztherapie: 26,1	Untergrenze des Verbrauchs: Kinder < 1 Jahr (7,6 kg)	
			304 I.E. ≅ 1 DF à 500 I.E.	7.934 I.E. ≅ 26,1 DF à 500 I.E.
			Obergrenze des Verbrauchs: Erwachsene ≥ 18 Jahre (77,0 kg)	
			3.080 I.E. ≅ 2 DF à 1.500 I.E. und 1 DF à 500 I.E.	80.388 I.E. ≅ 52,2 DF à 1.500 I.E. und 26,1 DF à 500 I.E.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

^b Die Spanne des durchschnittlichen Körpergewichts basiert auf dem Mikrozensus aus dem Jahr 2017(1).

^c Gemäß Fachinformation ist jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Angabe der Anzahl an Durchstechflaschen beschreibt somit den Verbrauch, der je Einzeldosis den bei Anbruch der kleinstmöglichen Doseinheit(en) entstehenden Verwurf je Gabe einschließt (2).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht). Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der Dosierungsempfehlung aus der Fachinformation.

rADAMTS13 wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patienten dosiert. Da rADAMTS13 sowohl zur Behandlung von Kindern als auch von Erwachsenen und ohne Altersbeschränkung zugelassen ist, wird für die Verbrauchsberechnung eine Spanne angesetzt, für deren Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern unter einem Jahr herangezogen wird und die Obergrenze anhand des durchschnittlichen Körpergewichts von Erwachsenen ab 18 Jahren ermittelt wird. Die Angaben zum Körpergewicht basieren auf dem Mikrozensus aus dem Jahr 2017 (1). Laut diesem lag das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern < 1 Jahr bei 7,6 kg, das von Erwachsenen \geq 18 Jahren bei 77,0 kg (1).

Der Verbrauch pro Patient wird sowohl in Anzahl I.E. als auch in Anzahl Durchstechflaschen (DF) angegeben. Bei der Angabe der Anzahl an DF pro Gabe bzw. pro Jahr wird der bei Anbruch der kleinstmöglichen Dosiseneinheit entstehende Verwurf eingeschlossen, da gemäß Fachinformation jede DF nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist (2, 3).

Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden

Bei der Behandlung einer akuten cTTP-Episode soll gemäß Fachinformation eine Anfangsdosis von 40 I.E./kg Körpergewicht (KG) rADAMTS13 verabreicht werden. Eine Folgedosis von 20 I.E./kg KG rADAMTS13 wird an Tag 2 gegeben. Ab Tag 3 bis zwei Tage nach Abklingen des akuten Ereignisses werden täglich 15 I.E./kg KG verabreicht.

Bei der Akutbehandlung von Kindern < 1 Jahr mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 7,6 kg wird eine Initialdosis von 304 I.E. rADAMTS13 gegeben bzw. eine DF à 500 I.E. verbraucht. An Tag 2 folgt die Gabe von 152 I.E., was ebenfalls einem Verbrauch von einer DF à 500 I.E. entspricht. Ab Tag 3 bis zwei Tage nach Auflösen der akuten cTTP-Episode werden 114 I.E. rADAMTS13 pro Tag (\cong jeweils 1 DF à 500 I.E.) verabreicht. Da die in der On Demand-Kohorte der Studie 281102 eingeschlossenen Patienten vier bis sechs Tage mit rADAMTS13 therapiert wurden, wird diese Behandlungsdauer für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient zugrunde gelegt. Für die Akutbehandlung über vier Tage werden insgesamt 684 I.E. rADAMTS13 bzw. vier DF à 500 I.E. verbraucht. Bei einer Behandlungsdauer von sechs Tagen beträgt der Gesamtverbrauch 912 I.E. bzw. sechs DF à 500 I.E.. Daraus ergibt sich für die Akutbehandlung von Kindern unter einem Jahr eine Verbrauchsspanne von 684 I.E. – 912 I.E. bzw. 4 – 6 DF à 500 I.E. pro Jahr.

Erwachsene mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg erhalten eine Initialdosis von 3.080 I.E. rADAMTS13, wofür zwei DF à 1.500 I.E. sowie eine DF à 500 I.E. verbraucht werden, und an Tag 2 eine Folgedosis von 1.540 I.E. (\cong 1 DF à 1.500 I.E. und 1 DF à 500 I.E.). Ab Tag 3 bis zwei Tage nach Auflösen der akuten cTTP-Episode werden 1.155 I.E. pro Tag (\cong 1 DF à 1.500 I.E.) verabreicht. Bei einer Akutbehandlung über vier Tage werden somit

insgesamt 6.930 I.E. rADAMTS13 benötigt und damit fünf DF à 1.500 I.E. und zwei DF à 500 I.E. verbraucht. Ist eine Behandlung über sechs Tage erforderlich, erhöht sich der Verbrauch auf 9.240 I.E. (\cong 7 DF à 1.500 I.E. und 2 DF à 500 I.E.). Der Gesamtverbrauch bei der Behandlung von Erwachsenen mit einer akuten TTP-Episode beträgt damit zwischen 6.930 I.E. (\cong 5 DF à 1.500 I.E. und 2 DF à 500 I.E.) und 9.240 I.E. (\cong 7 DF à 1.500 I.E. und 2 DF à 500 I.E.) pro Jahr.

Prophylaktische Enzymersatztherapie

Die empfohlene Dosis von rADAMTS13 für den Einsatz als prophylaktische Enzymersatztherapie beträgt 40 I.E. pro Kilogramm KG. Bei der Gabe von 40 I.E./kg rADAMTS13 bei einem Kind < 1 Jahr mit einem Körpergewicht von 7,6 kg werden pro Gabe 304 I.E. rADAMTS13 benötigt und somit wird eine Durchstechflasche à 500 I.E. verbraucht. Sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter erfolgt die Behandlung einmal alle zwei Wochen, sodass pro Jahr 26,1 Behandlungen vorgenommen werden. Daraus ergibt sich die untere Grenze des Jahresverbrauchs von rADAMTS13 im prophylaktischen Einsatz von 7.934 IE bzw. 26,1 Durchstechflaschen à 500 I.E.. Die obere Grenze des Verbrauchs resultiert aus der Gabe von 40 I.E./kg bei einem Erwachsenen \geq 18 Jahren mit einem Körpergewicht von 77,0 kg. Dabei werden pro Gabe 3.080 I.E. rADAMTS13 bzw. zwei Durchstechflaschen à 1.500 I.E. und eine Durchstechflasche à 500 I.E. verbraucht. Bei den vorgesehenen 26,1 Behandlungen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 80.388 I.E. rADAMTS13 und damit 52,2 Durchstechflaschen à 1.500 I.E. und 26,1 Durchstechflaschen à 500 I.E.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung ^a (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel^b		
rADAMTS13 (ADZYNMA®)	ADZYNMA® 500 I.E., 1 ST PZN: 19372313 AVP: 2.306,82 €	2.176,37 € [2,00 € ^c ; 128,45 € ^d]
	ADZYNMA® 1500 I.E., 1 ST PZN: 19372336 AVP: 6.805,13 €	6.417,78 € [2,00 € ^c ; 385,35 € ^d]
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>^a Gemäß Angaben in der LAUER-TAXE® zum Datenstand 01.09.2024 (4)</p> <p>^b Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.</p> <p>^c Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt)</p> <p>^d Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-16 stellt die Apothekenverkaufspreise (AVP) inkl. Mehrwertsteuer sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dar. Diese basieren auf den Angaben aus der LAUER-TAXE[®] zum Datenstand 01.09.2024.

rADAMTS13 (ADZYNMA[®]) ist in zwei verschiedenen Dosierungen erhältlich: 500 I.E. und 1.500 I.E. pro Durchstechflasche. Für eine Packung ADZYNMA[®] mit 1 DF à 500 I.E. beträgt der vom Hersteller festgelegte Abgabepreis zur Markteinführung 1.835,00 €. Daraus resultiert ein AVP inkl. MwSt. von 2.306,82 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V in Höhe von 128,45 € (7 % auf den Herstellerabgabepreis) belaufen sich die Kosten für die GKV auf 2.176,37 € pro Packung. Für eine Packung ADZYNMA[®] mit 1 DF à 1.500 I.E. rADAMTS13 beträgt der Herstellerabgabepreis 5.505,00 € und der sich daraus ergebende AVP inkl. MwSt. 6.805,13 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 2,00 € und des Herstellerrabatts von 385,35 € (7 % auf den Herstellerabgabepreis) belaufen sich die Kosten für die GKV auf 6.417,78 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
rADAMTS13	Patienten mit cTTP	Nicht zutreffend	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der Fachinformation von rADAMTS13 (3) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu erwarten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fachinformation von rADAMTS13 (3) sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
rADAMTS13	Patienten mit cTTP	Nicht zutreffend	

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel^a						
rADAMTS13	Patienten mit cTTP	Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden				
		Untergrenze Kinder < 1 Jahr (7,6 kg)			8.705,48 – 49.277,20	
		8.705,48 – 13.058,22				
		Obergrenze Erwachsene ≥ 18 Jahre (77,0 kg)				
		36.441,64 – 49.277,20				
		Prophylaktische Enzyersatztherapie				
Untergrenze Kinder < 1 Jahr (7,6 kg)			56.803,26 - 391.811,37			
56.803,26						
Obergrenze Erwachsene ≥ 18 Jahre (77,0 kg)						
391.811,37						
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
^a Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.						

Eine Berechnung der Jahrestherapiekosten im Excel-Format findet sich in Modul 5 (5).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das im vorliegenden Dossier betrachtete Anwendungsgebiet bezieht sich auf Kinder und Erwachsene mit cTTP zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels mittels Enzymersatztherapie durch rADAMTS13. Damit ist eine gezielte Substitution von ADAMTS13 möglich im Vergleich zur bisherigen Behandlung mit plasmabasierten Therapien, die nicht standardisiert auf ADAMTS13 sind, ungenügende ADAMTS13-Titer erreichen und das Auftreten von Durchbruchereignissen unzureichend verhindern (6-11).

Entsprechend der Herleitungen in Abschnitt 3.2.4 geht Takeda von einer GKV-relevanten Zielpopulation von 57 bis 92 Patienten aus. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs, der Vorteile in der Sicherheit von rADAMTS13 und der deutlich kürzeren Applikationsdauer ist zu erwarten, dass ein Großteil der cTTP-Patienten zukünftig mit rADAMTS13 behandelt werden. Eine konkrete Abschätzung ist jedoch nicht möglich.

Kontraindikationen

Die Fachinformation für rADAMTS13 weist keine Patientengruppe aus, für die die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel kontraindiziert ist. Gegenanzeigen sind lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der verwendeten Hilfsstoffe (3).

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen im Versorgungsalltag sind derzeit nicht verfügbar. Vor dem Hintergrund der Krankheitschwere ist eine Therapie zwingend indiziert und ein Therapieabbruch ist mit deutlichen Konsequenzen verbunden, daher ist mit einer niedrigen Rate an Therapieabbrüchen zu rechnen.

Patientenpräferenzen

Aufgrund des guten Sicherheitsprofils, der in klinischen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit im Anwendungsgebiet und kurzen Applikationsdauer, ist eine hohe Präferenz der Patienten für das zu bewertende Arzneimittel zu erwarten.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine belastbare Vorhersage der Anteile der Versorgung im ambulanten und stationären Bereich ist vor Marktzugang, also ohne Daten aus dem Behandlungsalltag, nicht verlässlich möglich.

Bei cTTP-Patienten, die prophylaktisch behandelt werden, wird angenommen, dass der Großteil ambulant behandelt wird. Unter der Prophylaxe mit rADAMTS13 ist anzunehmen, dass sich die Behandlung der cTTP durch die einfache Verabreichung mit rADAMTS13 zusätzlich in den ambulanten Bereich verschiebt. Da die Behandlung im Akutfall eine lebensbedrohliche Situation darstellt, ist hier eine stationäre Anwendung zu erwarten.

Aufgrund der kürzeren und einfacheren Applikation ermöglicht rADAMTS13 eine vorwiegend ambulante Behandlung, was zu einer Abnahme der Hospitalisierungsdauer bzw. der Zahl der Krankenhausaufenthalte im Anwendungsgebiet führen kann.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine valide Prognose der Versorgungsanteile ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Es wird keine Änderung der Jahrestherapiekosten erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Dosierung und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation zu rADAMTS13 entnommen (3). Packungspreise und hieraus resultierende GKV-Kosten wurden gemäß Angaben aus der LAUER-TAXE® zum Datenstand 01.09.2024 berechnet (4).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. (Destatis). SB. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit (2017) -Körpermaße der Bevölkerung 2018
2. Takeda G. Interim Clinical Study Report- TAK-755-281102. A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2 period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP]). 2023.
3. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.
4. LAUER-TAXE®. ADZYNMA - rADAMTS13. 2024.
5. Takeda G. Berechnung Jahrestherapiekosten rADAMTS13. 2024.
6. Kovarova P, Hrdlickova R, Blahutova S, Cermakova Z. ADAMTS13 kinetics after therapeutic plasma exchange and plasma infusion in patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Clin Apher.* 2019;34(1):13-20.
7. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22.
8. Taylor A, Vendramin C, Oosterholt S, Della Pasqua O, Scully M. Pharmacokinetics of plasma infusion in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):88-98.
9. 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-.
10. 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.
11. Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):750-9.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation zu rADAMTS13 (1) bestehen folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Anwendungsgebiet

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

ADZYNMA ist für alle Altersgruppen geeignet.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung mit ADZYNMA muss unter der Kontrolle eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfolgen.

Dosierung

Prophylaktische Enzymersatztherapie

- 40 I.E./kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen.
- Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden (siehe Abschnitte 5.1 and 5.2 der Fachinformation).

Bedarfsorientierte Enzymersatztherapie für akute TTP-Episoden

Im Falle einer akuten Episode der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wird die folgende Dosis von ADZYNMA zur Behandlung akuter TTP-Episoden empfohlen:

- 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1.
- 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2.
- 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis zwei Tage nach Abklingen der akuten Episode (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Besondere Populationen

Ältere Menschen

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von ADZYNMA bei Patienten über 65 Jahren vor. Basierend auf den Ergebnissen der populationspezifischen pharmakokinetischen Analyse ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörungen

Da es sich bei rADAMTS13 um ein rekombinantes Protein mit einem hohen Molekulargewicht handelt, wird es nicht über die Nieren ausgeschieden und eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Da es sich bei rADAMTS13 um ein rekombinantes Protein mit einem hohen Molekulargewicht handelt, wird es über den Katabolismus (und nicht über den Leberstoffwechsel) ausgeschieden, sodass bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Das empfohlene körperlengewichtsabhängige Dosierungsschema ist bei Kindern und Jugendlichen das gleiche wie bei Erwachsenen. Basierend auf den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse könnte es für Säuglinge < 10 kg Körpergewicht wahrscheinlicher sein, dass eine Anpassung der Dosierungshäufigkeit von jeder zweiten Woche auf eine wöchentliche Dosierung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

ADZYNMA 500 I.E. und ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung werden mit einer Rate von 2 bis 4 ml pro Minute verabreicht.

Verabreichung zu Hause oder Selbstverabreichung

Bei Patienten, die ihre Injektionen gut vertragen, kann eine häusliche oder selbständige Verabreichung unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, einen Patienten auf eine häusliche Verabreichung oder eine Selbstverabreichung umzustellen, sollte nach einer Beurteilung und Empfehlung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Der Patient und/oder die Betreuungsperson müssen vor

der Umstellung auf die häusliche Verabreichung oder die Selbstverabreichung durch den behandelnden Arzt und/oder das Pflegepersonal entsprechend geschult werden. Dosis und Verabreichungsrate sollten zu Hause konstant bleiben und nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt verändert werden. Wenn der Patient während der häuslichen Verabreichung erste Anzeichen einer Überempfindlichkeit zeigt, muss die Verabreichung sofort abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Nachfolgende Injektionen müssen dann in einem klinischen Umfeld erfolgen. Die Behandlung muss vom behandelnden Arzt sorgfältig überwacht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen können auftreten. Die Patienten sollten über die frühen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion informiert werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Keuchen und/oder akute Atemnot, Hypotonie, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Rhinokonjunktivitis, Angioödem, Lethargie, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesie, Unruhe. Es kann zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer allergischer Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels unverzüglich abgebrochen und eine angemessene unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch hier die Möglichkeit einer Immunogenität. Patienten können nach der Behandlung mit ADZYNMA Antikörper gegen rADAMTS13 entwickeln, die möglicherweise zu einem verminderten Ansprechen auf rADAMTS13 führen können (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Wenn der Verdacht besteht, dass solche Antikörper gebildet werden und die Wirksamkeit ausbleibt, sollten andere therapeutische Strategien in Betracht gezogen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von ADZYNMA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von ADZYNMA während der Schwangerschaft darf nur nach einer sorgfältigen Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos durch den behandelnden Arzt vor und während der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob rADAMTS13 beim Menschen oder Tier in die Muttermilch übergeht, aber aufgrund seines hohen Molekulargewichts ist dies unwahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder zu beenden ist oder ob auf die Behandlung mit ADZYNMA verzichtet werden soll. Dabei sollte der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von rADAMTS13 auf die männliche und weibliche Fertilität beim Menschen vor. Daten aus Tierstudien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rekombinantes ADAMTS13 kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Verabreichung von ADZYNMA können Schwindelgefühl und Somnolenz auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils gemäß Fachinformation

Die häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (31,5 %), Diarrhoe (17,8 %), Schwindelgefühl (16,4 %), Infektionen der oberen Atemwege (15,1 %), Übelkeit (13,7 %) und Migräne (11 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse (SOC) sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Häufigkeit dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schweregrade dargestellt.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen, die bei mit ADZYNMA behandelten Patienten berichtet wurden

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung nach bevorzugtem Begriff (PT)	Häufigkeitskategorie nach Teilnehmer
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytose	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Migräne	Sehr häufig
	Somnolenz	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Obstipation	Häufig
	Aufgetriebener Bauch	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig
	Wärmegefühl	Häufig
Untersuchungen	ADAMTS13-Aktivität anormal	Häufig

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Informationen aus kontrollierten Studien zu ADZYNMA bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Sicherheitsbewertung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den Sicherheitsdaten aus einer klinischen Phase-III-Studie zum Vergleich von ADZYNMA mit plasmabasierten Therapien (gefrorenes Frischplasma [FFP], mit gepooltem, nach dem Solvent/Detergent(SD)-Verfahren behandelten Plasma oder mit Faktor VIII: von-Willebrand-Faktor [FVIII-VWF]-Konzentraten, je nach Zuweisung durch den Prüfarzt) und einer Phase-IIIb-Studie. An den Studien nahmen 20 bzw. 1 Kind(er) und Jugendliche(r) im Alter von 2 bis 17 Jahren in der prophylaktischen bzw. der bedarfsorientierten Kohorte teil. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei diesen pädiatrischen Patienten vergleichbar mit dem, das bei der erwachsenen Population beobachtet wurde.

Ein Neugeborenes im Alter von 36 Stunden wurde im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms mit ADZYNMA behandelt, und nach 2 Jahren prophylaktischer Behandlung wurden von keinen Sicherheits- oder Immunogenitätsbedenken berichtet.

Es ist davon auszugehen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen entsprechen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 160 I.E./kg verabreicht, und das Sicherheitsprofil entsprach im Allgemeinen den Ergebnissen der klinischen Studien mit cTTP-Patienten.

Im Falle einer Überdosierung kann aufgrund der pharmakologischen Wirkung von rADAMTS13 ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Zielpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von rADAMTS13, welche identisch ist mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Einleitung der Behandlung mit ADZYNMA muss unter der Kontrolle eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfolgen.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von Periodic Safety Update Reports (PSURs) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Zielpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von rADAMTS13, welche identisch ist mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex VI des EPAR zu rADAMTS13 (ADZYNMA®) beinhaltet folgende Schlussfolgerung zur Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“ der EMA:

„Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.“ (2)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Zulassungsinhaber/ MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP (2) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter Risk-Management-Plan (RMP) ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Da rADAMTS13 eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ erteilt worden ist gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen im RMP

Beschreibung	Fälligkeit
Zur weiteren Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 bei Patienten mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) wird der MAH die Ergebnisse der Studie 281102, einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie vorlegen.	Dezember 2024
Zur weiteren Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 bei Patienten mit cTTP wird der MAH die endgültigen Ergebnisse der Studie TAK-755-3002, einer prospektiven, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-IIIb-Studie vorlegen.	September 2027
Zur weiteren Bewertung der Sicherheitsbedenken von rADAMTS13 bei Patienten mit cTTP, führt der MAH eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety (PASS)] bei Patienten, die rADAMTS13 erhalten, gemäß einem vereinbarten Protokoll durch und legt die Ergebnisse vor.	Abschlussbericht der Studie: Dezember 2030
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von rADAMTS13 bei der Behandlung von Patienten mit cTTP zu gewährleisten, wird der MAH jährlich über alle neuen Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von rADAMTS13 berichten.	Jährlich im Zuge des Annual Re-assessments

Tabelle 3-23: RMP- Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Neutralisierende (inhibitorische) Antikörper gegen rADAMTS13	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine vorgeschlagen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Fragebogen zum ADZYNMA-Inhibitor.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie TAK-755 PASS</p>
Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Abschnitt 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Bildungstools für das Gesundheitswesen Pädagogische Hilfsmittel für Patienten und Betreuer (für die häusliche und Selbstverabreichung)</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie TAK-755 PASS</p>
Risiken bei Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Abschnitte 4.6 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine vorgeschlagen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: TAK-755 & Schwangerschaftsfragebogen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie TAK-755 PASS</p>
Langfristige Sicherheit	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine vorgeschlagen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten Studie TAK-755 PASS</p>

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

In jedem Mitgliedstaat, in dem ADZYNMA vermarktet wird, werden alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die ADZYNMA voraussichtlich verschreiben werden, und alle Patienten/Betreuungspersonen, die ADZYNMA voraussichtlich anwenden werden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Schulungsmaterial für Ärzte:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal im Falle von Überempfindlichkeit bei der Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung von ADZYNMA
- Hinweiskarte für Patienten/Betreuungspersonen bei Überempfindlichkeit bei der Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung von ADZYNMA
- **Leitfaden für medizinisches Fachpersonal (3):**
 - Die medizinische Fachkraft erhält Informationen über das Risiko einer Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit ADZYNMA
 - Die Wahrscheinlichkeit einer Überempfindlichkeit muss bei der Beurteilung der Eignung für die Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung berücksichtigt werden
 - Die medizinische Fachkraft muss dem Patienten die Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit sowie die Maßnahmen, die er bei Auftreten einer Überempfindlichkeit ergreifen sollte, erläutern.
 - Die medizinische Fachkraft erhält die wichtigsten Punkte für die Beratung von Patienten in Bezug auf das Risiko und die Anwendung der Hinweiskarte für Patienten und Betreuungspersonen.
- **Hinweiskarte für Patienten und Betreuungspersonen (4):**
 - Bei der Anwendung von ADZYNMA können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten
 - Informationen zu den Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen und wann medizinisches Fachpersonal aufzusuchen ist
 - Verstehen der Handlungsschritte beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen (z. B. sofort medizinische Hilfe aufsuchen)
 - Kontaktdaten des Arztes, der ADZYNMA verschrieben hat

Informationspaket für Patienten (5):

- Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 stammen aus der Fachinformation zu rADAMTS13 und dem EU-Risk-Management-Plan.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.
2. Takeda G. EU RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) for ADZYNMA® (recombinant ADAMTS13 [rADAMTS13])- RMP Version number: 1.0 - Date: 17-June-2024. 2024.
3. Takeda G. ADZYNMA - Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte. 2024.
4. Takeda G. Patientenkarte zur sicheren Anwendung von ADZYNMA. 2024.
5. Takeda G. Gebrauchsinformation: Information für Patienten. ADZYNMA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung - ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von rADAMTS13 mit dem Stand August 2024 führt keine ärztlichen Leistungen an, die zwingend erforderlich sind und eine Anpassung des aktuell gültigen EBM erforderlich machen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.