

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 20. Februar 2025

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

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff rADAMTS13 wie folgt ergänzt:**

rADAMTS13

Beschluss vom: 20. Februar 2025
In Kraft getreten am: 20. Februar 2025
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx
GKV

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2024):

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.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von rADAMTS13:

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von rADAMTS13:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Dezember 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 30. Januar 2025, sofern nicht anders indiziert.

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

Endpunkt	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^a
subakute cTTP-Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	45	1 (2)	45	6 (13)	0,17 [0,04; 0,67] 0,006

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen^f

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

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

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Migräne, PT	49	6(12)	49	2(4)	3,00 [1,35; 6,68] 0,008
Gefäßerkrankungen, SOC	49	7(14)	49	4(8)	1,75 [1,04; 2,95] 0,03
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC	49	12(24)	49	9(18)	1,33 [0,89; 1,99] 0,24
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, SOC	49	18(37)	49	16(33)	1,13 [0,81; 1,56] 0,60
Abdominalschmerz, PT	49	4(8)	49	6(12)	0,67 [0,33; 1,33] 0,39
Diarrhö, PT	49	7(14)	49	2(4)	3,50 [1,53; 8,01] 0,002
Übelkeit, PT	49	5(10)	49	3(6)	1,67 [0,90; 3,10] 0,22
Erbrechen, PT	49	5(10)	49	6(12)	0,83 [0,45; 1,55] 0,56
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, SOC	49	7(14)	49	12(24)	0,58 [0,35; 0,98] 0,04
Pruritus, PT	49	2(4)	49	5(10)	0,40 [0,15; 1,07] 0,11

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	rADAMTS13		SoC		rADAMTS13 vs. SoC
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^g p-Wert ^h
Urtikaria, PT	49	0(0)	49	7(14)	n. a. [n. a.; n. a.] 0,0002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, SOC	49	7(14)	49	10(20)	0,70 [0,41; 1,18] 0,26
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC	49	11(22)	49	14(29)	0,79 [0,52; 1,19] 0,34
Fatigue, PT	49	2(4)	49	7(14)	0,29 [0,11; 0,76] 0,01
Untersuchungen, SOC	49	5(10)	49	6(12)	0,83 [0,45; 1,55] 0,56
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, SOC	49	6(12)	49	11(22)	0,55 [0,31; 0,96] 0,03

- Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- primärer Endpunkt der Studie 281102
- Sicherheitspopulation: Anzahl der Patienten und Patientinnen bezieht sich auf den Studienzeitraum PK-I + Periode 1+2. Die Anzahl entspricht der Anzahl an Personen aus der Prophylaxe-Kohorte, Personen, die aus der On-Demand-Kohorte in die Prophylaxe-Kohorte gewechselt sind, sowie zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase.
- Das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie ist zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet.
- Anzahl randomisierter Personen in der Prophylaxe-Kohorte bezieht sich auf den Studienzeitraum der Periode 1+2
- Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.
- Post hoc berechnet: Es liegen keine Angaben zur statistischen Auswertung vor. Nach Angaben des pU in der Stellungnahme wurde bei der Berechnung der 95 %-KI die Verbundenheit der Daten berücksichtigt.
- Post hoc berechnet: Nach Angaben des pU in der Stellungnahme mittels McNemar-Test (verbunden) berechnet. Es fehlen Angaben zur konkreten Spezifizierung des angewendeten Tests.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl

Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. a. = nicht anwendbar; PT = Preferred Terms; RR = Relatives Risiko; SoC = Standard of Care; SOC = Systemorganklasse; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

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

und

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

ca. 60 bis 90 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

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

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

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken