

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von rADAMTS13 (Adzynma) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von rADAMTS13 (Adzynma) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Evidenzgrundlage:

Studie 281102

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie 281102 vor. Die Studie 281102 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene, zweiphasige Cross-over-Studie, gefolgt von einer einarmigen Extensionsphase, die die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 als prophylaktische und bedarfsorientierte (On-Demand) Behandlung von Patientinnen und Patienten mit cTTP untersucht.

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

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

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

Die Dosierung und Behandlungsdauer mit rADAMTS13 erfolgte Fachinformationskonform.

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

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

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

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von rADAMTS13 wie folgt bewertet:

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

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

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

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

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

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

Begründung:

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

Mortalität

Todesfälle

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

Es traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf.

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

Morbidität

akute cTTP-Ereignisse

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

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

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

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

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

subakute cTTP-Ereignisse

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

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

Beim Endpunkt „subakute cTTP-Ereignisse“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher sowohl symptomatische als auch nicht-symptomatische Komponenten umfasst. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung kann allein die Veränderung in den genannten Laborparametern (Thrombozytenzahl, LDH) ausreichend sein, um als subakutes

cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Diese Laborparameter stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Die präspezifizierten symptomatischen Komponenten werden als patientenrelevant erachtet. Im Dossier und in der mündlichen Anhörung hat der pharmazeutische Unternehmer erläutert, dass alle subakuten cTTP-Ereignisse auch jeweils mit Symptomen verbunden waren. Im Rahmen einer Prüfung der einzelnen subakuten Ereignisse, die in der Auswertung zur Nutzenbewertung auftraten, konnte jedoch nicht festgestellt werden, dass jedes subakute Ereignis mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Darüber hinaus ist unsicher, welche organspezifischen Symptome in der vorliegenden Studie in die Auswertungen eingegangen sind, da diese nicht vollständig genannt werden. Damit bleibt unklar, welche weiteren Ereignisse im Rahmen dieses Endpunkts gewertet wurden.

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

Neurologische Symptome

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

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

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

Lebensqualität

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

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

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

Nebenwirkungen

In der Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Studienende bzw. Studienabbruch auftraten, berücksichtigt. In die Sicherheitsanalyse wurden damit auch die Daten der PK-I, die Daten der Personen, die nach Abschluss der On-Demand-Phase in die Prophylaxe-Kohorte übergegangen sind, sowie die zusätzlichen Daten der On-Demand-Phase einbezogen, sodass die Sicherheitspopulation 49 Personen umfasste. Es wurden keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen für die

Nutzenbewertung vorgelegt. Bei der Ergebnisinterpretation ist daher zu beachten, dass die berichteten UE teilweise auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden.

Unerwünschte Ereignisse (UE), gesamt

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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

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

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

schwere UE und Abbruch wegen UE

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es waren keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

Gesamtbewertung

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

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

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

Kategorie Morbidität für den Endpunkt neurologische Symptome in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

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

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

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Bewertung liegen die Ergebnisse einer RCT vor.

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

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

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

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer relative Risiken (RR) als Effektschätzer für alle Endpunkte zusammen mit verbundenen und unverbundenen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) im Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Bezüglich dieser Relativen Risiken zusammen mit den jeweiligen 95 %-KI liegen jedoch keine Informationen vor, mit welcher Methodik sie berechnet wurden. Für das 95%-KI liegt lediglich die Information zur Verbundenheit vor. Die Relativen Risiken und die verbundenen 95%-KI werden als geeignet für die Bewertung angesehen. Aus den fehlenden Angaben zu ihrer Berechnung ergeben sich in der vorliegenden Studiensituation jedoch relevante Unsicherheiten.

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

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

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

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

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

Adzynma wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen.

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

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

Die vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt subakute cTTP-Ereignisse in der Endpunktkategorie Morbidität werden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant gewertet, weil nicht gezeigt werden konnte, dass jedes Ereignis in der Studie mit einem cTTP-spezifischen Symptom assoziiert war. Entsprechend der vorliegenden Operationalisierung konnte allein die Veränderung in den entsprechenden Laborparameter ausreichend sein, um als subakutes cTTP-Ereignis gewertet zu werden. Diese Laborparameter

stellen keine unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte dar. Darüber hinaus zeigt sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt neurologische Symptome in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2025

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
rADAMTS13	Einmal täglich über 7 Tage	7 ⁴	1	7

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

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
rADA MTS1 3	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode</u> 40 I. E./kg KG an Tag 1 20 I. E./kg KG an Tag 2 15 I. E./kg KG an Tagen 3 bis 7	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Kindern</u> 304 I. E. an Tag 1 152 I. E. an Tag 2 114 I. E. an Tagen 3 bis 7 <u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei</u>	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Kindern</u> 1 × 304 I. E. an Tag 1 1 × 152 I. E. an Tag 2 Jeweils 1 × 114 I. E. an Tagen 3 bis 7 <u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei</u>	<u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Kindern</u> 304 I. E. = 1 Tag 152 I. E. = 1 Tag Jeweils 114 I. E. an 5 Tagen <u>Bedarfsorientierte Therapie der akuten Episode bei Erwachsenen</u> 3108 I. E. = 1 Tag 1554 I. E. = 1 Tag	1026 (304 + 152 + 5*114) I. E. bis 10489,5 (3108 + 1554 + 5*1165,5)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		<u>Erwachsene</u> n 3108 I. E. an Tag 1 1554 I. E. an Tag 2 1165,5 I. E. an Tagen 3 bis 7	<u>Erwachsene</u> n 1 × 3108 I. E. an Tag 1 1 × 1554 I. E. an Tag 2 Jeweils 1 × 1165,5 I. E. an Tagen 3 bis 7	Jeweils 1165,5 I. E. an 5 Tagen	

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

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

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

Stand Lauer-Tab: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines

Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken