

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

rADAMTS13 (ADZYNMA[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie 281102 und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Klinische Herausforderungen der prophylaktischen Plasmatransfusionen	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Zusammenfassung der Maßnahmen im RMP.....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains
AMNutzenv	Arzneimittelnutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cTTP/hTTP	Kongenitale/Hereditäre thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
EET	Enzymersatztherapie
EQ-5D VAS	EuroQol Group- 5-Dimension Visual Analog Scale
FFP	Fresh Frozen Plasma
I.E.	Internationale Einheit
ITT	Intention to Treat
iTTP	Immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
MAHA	Mikroangiopathische Hämolytische Anämie
OR	Odds Ratio
PBT	Plasmabasierte Therapie
PedsQL	Pädiatrische Lebensqualität
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
rADAMTS13	rekombinantes ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains)
RMP	Risk-Management-Plan
SF-36v2	Short Form-36 Version 2
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereigniss
TTP	thrombotisch -thrombozytopenische Purpura
UE	Unerwünschtes Ereignis
vWF	von Willebrand-Faktor

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda GmbH
Anschrift:	Takeda GmbH Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz
Zuständige Kontaktperson:	Julia Knierim Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin E-Mail Adresse: julia.knierim@takeda.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Manufacturing Austria AG
Anschrift:	Industriestraße 67 1221 Wien Österreich E-Mail Adresse: medinfoEMEA@takeda.com

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	rADAMTS13
Handelsname:	ADZYNMA
ATC-Code:	B01AD13
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	51903
Pharmazentralnummer (PZN)	500 I.E.: 19372313 1500 I.E.: 19372336
ICD-10-GM-Code	M31.1
Alpha-ID	I75702 I6658 I6657 I85924 I119495

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ADZYNMA ist eine Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). ADZYNMA ist für alle Altersgruppen geeignet.	01.08.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).	Nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: 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</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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/). 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. 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 plasmabasierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie (PBT), verglichen; siehe detaillierte Studienbeschreibung in Modul 4 dieses Dokuments. Das Ausmaß des Zusatznutzens von rADAMTS13 wird gegenüber der PBT (SoC) der Studie 281102 quantifiziert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand der zulassungsbegründenden Studie 281102 bestimmt. Bei der Studie 281102 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische, zweiphasige Cross-over-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 in der Behandlung von kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) untersuchte. Die Studie unterteilt sich in drei aufeinanderfolgende Perioden von jeweils sechs Monaten Dauer. Neben der Wirksamkeit und Sicherheit wurde zusätzlich zu drei Zeitpunkten die Pharmakokinetik von rADAMTS13 untersucht (PK-I, PK-II, PK-III).

Die Studie 281102 ist der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Aufgrund ihres offenen Designs besteht ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der Nachweise wird deshalb entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und G-BA Verfahrensordnung als Anhaltspunkt eingestuft.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Studie 281102 findet sich in Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Ergebnisse auf Endpunktebene der Studie 281102 und Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von rADAMTS13

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Mortalität		
Gesamtüberleben	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 0 (0%)	nicht berechenbar
Morbidität		
Akute cTTP-Ereignisse	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 1 (2%)	OR: 1 [0,025; 39,843] 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC	rADAMTS13 vs. SoC
	Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Subakute cTTP-Ereignisse	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 6 (13%)	OR: 0,148 [0; 0,994] 0,0491
Thrombozytopenie	rADAMTS13: 13 (29%) SoC: 21 (47%)	OR: 0,464 [0,196; 1,1] 0,0820
MAHA	rADAMTS13: 8 (18%) SoC: 10 (22%)	OR: 0,757 [0,275; 2,088] 0,5982
Nierenfunktionsstörung	rADAMTS13: 5 (11%) SoC: 2 (4%)	OR: 2,688 [0,495; 20,754] 0,2377
Neurologische Symptome	rADAMTS13: 6 (13%) SoC: 7 (16%)	OR: 0,835 [0,268; 2,606] 0,7643
Abdominalschmerzen	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 5 (11%)	OR: 0,372 [0; 1,779] 0,2377
Glukokortikoidgabe	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 9 (20%)	0 [0; 0,355] 0,0016
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a		
Sicherheit		
UE	rADAMTS13: 42 (86%) SoC: 44 (90%)	OR: 0,682 [0,211; 2,209] 0,5377
SUE	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 8 (9%)	OR: 0,104 [0; 0,696] 0,0143
UE, die zum Studienabbruch führen	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 1 (2%)	OR: 0 [0; 18,999] 0,3148
Schwere UE	rADAMTS13: 4 (8%) SoC: 8 (16%)	OR: 0,456 [0,135; 1,543] 0,2177
Spezifische UE nach SOC und PT (SOC/PT)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 25 (51%) SoC: 22 (45%)	OR: 1,278 [0,580; 2,813] 0,5441

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
COVID-19 (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 3 (6%)	OR: 1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Nasopharyngitis (PT)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 6 (12%)	OR: 1,194 [0,386; 3,688] 0,7659
Infektion der oberen Atemwege (PT)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 3 (6%)	OR: 2,139 [0,546; 8,295] 0,2940
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	rADAMTS13: 9 (18%) SoC: 12 (24%)	OR: 0,693 [0,267; 1,802] 0,4602
Thrombozytopenie (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 9 (18%)	OR: 0,505 [0,163; 1,570] 0,2482
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	rADAMTS13: 1 (2%) SoC: 5 (10%)	OR: 0,183 [0; 1,250] 0,0919
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 4 (8%)	OR: 1,569 [0,441; 5,550] 0,5045
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	rADAMTS13: 18 (37%) SoC: 14 (29%)	OR: 1,451 [0,626; 3,363] 0,3889
Kopfschmerzen (PT)	rADAMTS13: 13 (27%) SoC: 11 (22%)	OR: 1,247 [0,502; 3,093] 0,6385
Migräne (PT)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 2 (4%)	OR: 3,279 [0,648; 24,415] 0,1400
Gefäßerkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 4 (8%)	OR: 1,875 [0,541; 6,440] 0,3370
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	rADAMTS13: 12 (24%) SoC: 9 (18%)	OR: 1,441 [0,554; 3,737] 0,4602
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	rADAMTS13: 18 (37%) SoC: 16 (33%)	OR: 1,197 [0,524; 2,733] 0,6712

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
Abdominalschmerz (PT)	rADAMTS13: 4 (8%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,637 [0,180; 2,265] 0,5045
Diarrhö (PT)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 2 (4%)	OR: 3,916 [0,810; 28,457] 0,0803
Übelkeit (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 3 (6%)	OR: 1,742 [0,430; 7,001] 0,4606
Erbrechen (PT)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 12 (24%)	OR: 0,513 [0,188; 1,408] 0,2014
Pruritus (PT)	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 5 (10%)	OR: 0,374 [0; 1,780] 0,2393
Urtikaria (PT)	rADAMTS13: 0 (0%) SoC: 7 (14%)	OR: 0,000 [0; 0,488] 0,0060
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	rADAMTS13: 7 (14%) SoC: 10 (20%)	OR: 0,650 [0,232; 1,826] 0,4235
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	rADAMTS13: 11 (22%) SoC: 14 (29%)	OR: 0,723 [0,294; 1,780] 0,4869
Ermüdung (PT)	rADAMTS13: 2 (4%) SoC: 7 (14%)	OR: 0,255 [0; 1,156] 0,0803
Untersuchungen (SOC)	rADAMTS13: 5 (10%) SoC: 6 (12%)	OR: 0,814 [0,244; 2,719] 0,7490
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	rADAMTS13: 6 (12%) SoC: 11 (22%)	OR: 0,482 [0,168; 1,387] 0,1822
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	rADAMTS13 vs. SoC Anzahl Patienten mit Ereignis, n (%)	rADAMTS13 vs. SoC Effektschätzer [95 %- KI] p-Wert
a SF-36 v2, PedsQL und EQ-5D VAS wurden in der Studie 281102 erhoben. Diese Endpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70%) nicht für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen Unstratifiziertes OR, p-Wert aus X ² -Test, 95%-Cornfield-Konfidenzintervall für das OR.		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mortalität

Die **Gesamtmortalität** wurde im Rahmen der Studie 281102 innerhalb der Sicherheitsendpunkte erhoben. Es traten unter beiden Behandlungen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Das Ziel der Behandlung mit rADAMTS13 und PBT (SoC) ist unter anderem, **subakute cTTP-Ereignisse** zu vermeiden, die zu schwerwiegenden Folgen wie anhaltenden Organschäden führen können und dementsprechend die Lebensdauer deutlich reduzieren können. In der Studie 281102 wurden subakute cTTP-Ereignisse als das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Ereignisse definiert: Thrombozytopenie, Mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) und organspezifische Symptome, wobei mindestens eine Thrombozytopenie oder MAHA vorliegen musste. In der Studie trat ein subakutes cTTP-Ereignis unter rADAMTS13 bei einem Patienten auf, während unter PBT (SoC) sechs Patienten betroffen waren. Somit bestand ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit rADAMTS13 (OR: 0,148, [0; 0,994], $p=0,0491$). Alle erfassten subakuten Ereignisse waren von wahrnehmbaren Symptomen wie z.B. Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen und Fieber begleitet. Analog zu akuten cTTP-Ereignissen ist ein subakutes Ereignis, das eine Behandlung erfordert, als relevant für die Patienten zu betrachten. Daraus ergibt sich ein patientenrelevanter **Zusatznutzen** im Hinblick auf den Endpunkt subakute Ereignisse, welcher vom Ausmaß **gering** ist.

Akute cTTP-Ereignisse, als primärer Studienendpunkt, traten in der ITT-Population unter beiden Therapien auf. Unter rADAMTS13 trat ein akutes Ereignis bei einem Patienten auf. Dabei handelt es sich um einen Patienten, bei dem sich im Laufe der Studie herausstellte, dass er eine erworbene Form der TTP (iTTP) aufwies und somit nicht vom vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst war.

Unter der Behandlung mit PBT (SoC) erhielten 9 Patienten eine systemische **Glukokortikoidgabe**, im Gegensatz zu keinem Patienten unter rADAMTS13. Dies zeigt einen signifikanten Vorteil für die rADAMTS13-Behandlung (OR: 0, [0; 0,355], $p=0,0016$). Die regelmäßige Gabe von systemischen Glukokortikoiden ist mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden (15). Die Vermeidung dieser Nebenwirkungen ist ein klinisch relevanter Vorteil der rADAMTS13-Behandlung. Somit ergibt sich ein patientenrelevanter **Zusatznutzen**, welcher vom Ausmaß **beträchtlich** ist, hinsichtlich der Glukokortikoidgabe.

Die statistisch signifikanten Vorteile von rADAMTS13 bei subakuten cTTP-Ereignissen und der Gabe von systemischen Glukokortikoiden begründen einen **beträchtlichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität**.

In der Studie 281102 wurde die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und der Gesundheitszustand mittels **EQ-5D-VAS**, **SF-36 v2**, sowie **PedsQL** erhoben. Aufgrund der geringen Rücklaufquote von unter 70% wurden die Ergebnisse jedoch nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzen herangezogen.

Sicherheit

Die Verringerung von Unerwünschten Ereignissen (UE) ist ein wichtiger Aspekt der therapiebedingten Morbidität und wird in der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Im Krankheitsbild der cTTP begründen die unter PBT (SoC) auftretenden UE einen hohen therapeutischen Bedarf nach einer sicheren Therapie insbesondere hinsichtlich immunologischer Reaktionen.

In dem Sicherheitsendpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** ergibt sich eine statistisch signifikant geringere Rate von SUE unter rADAMTS13 im Vergleich zu PBT (SoC) (rADAMTS13, n=1 vs. SoC, n=8, OR: 0,104; [0; 0,696], p= 0,0143). Der statistisch signifikante Vorteil von rADAMTS13 im Vergleich zu PBT (SoC) für das Auftreten von SUE entspricht gemäß AMNutzenV einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und ist vom **Ausmaß** als **erheblich** einzustufen.

Bei Betrachtung der UE im Detail zeigte sich für das unerwünschte Ereignis **Urtikaria** (PT) ein signifikanter Vorteil für rADAMTS13 gegenüber PBT (SoC) (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=7), der einen Zusatznutzen vom Ausmaß **beträchtlich** begründet. Unter Patienten, die in der Studie mit PBT (SoC) behandelt wurden, traten bei acht Patienten (vs. 0 unter rADAMTS13) immunologische Reaktionen im Zusammenhang mit der Therapie auf, die zu einer Unterbrechung der Therapie und einer Behandlung mit Antihistaminika und Glukokortikoiden führten. Da bei Vorliegen einer cTTP eine Therapie zwingend indiziert ist und ein Therapieabbruch mit einem hohen Risiko für lebensbedrohliche Folgeereignisse verbunden wäre, wurden diese Nebenwirkungen in der bisherigen klinischen Praxis in Kauf genommen, entsprechend therapiert und die Behandlung trotzdem weitergeführt (rADAMTS13, n=0 vs. SoC, n=8). Daher ist es nachvollziehbar, dass **Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen**, nur bei einem Patienten unter PBT (SoC) auftraten, unter rADAMTS13 bei keinem Patienten. Der Abbruch wurde durch eine allergische Reaktion (PT: *Ausschlag*) verursacht, bei der sich der Ausschlag nach der FFP-Gabe wiederholt über den gesamten Körper des Patienten ausgebreitet hat.

Im Detail bestätigen die UE und Therapieunterbrechungen das erhöhte Risiko für immunologische Reaktionen unter PBT (SoC), die sich mit zahlreichen Angaben in der Literatur decken. Dies ist besonders für die langfristige Behandlung von cTTP-Patienten relevant, da eine kontinuierliche und verträgliche Therapie entscheidend für den Erfolg ist. Unverträglichkeiten sind ein wichtiger Sicherheitsaspekt bei Therapien mit plasmabasierten Produkten und können die optimale Behandlung einschränken. Bemerkenswert ist im Rahmen der Studie 281102, dass trotz der geringen Patientenzahl und der Einbeziehung von Patienten, die schon zuvor mit PBT (SoC) therapiert worden sind, immunologische Reaktionen in relevanter Häufigkeit detektiert werden konnten. In Bezug auf die Sicherheit bietet die Therapie mit rADAMTS13 für die Patienten einen Zusatznutzen im Vergleich zu PBT (SoC), indem sie das Risiko für SUE und im Detail allergische Reaktionen reduziert.

Insgesamt lässt sich für rADAMTS13 gemäß AMNutzenV eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer

Nebenwirkungen ableiten, was somit einen **erheblichen Zusatznutzen für die Kategorie Sicherheit** begründet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die cTTP ist eine ultra-seltene Erkrankung, die unbehandelt zu schweren Schäden und zum Tod führen kann. Die bisherigen Therapieoptionen mit plasmabasierten Therapien (PBT, SoC) sind hinsichtlich der ADAMTS13-Konzentration nicht standardisiert und führen somit zu Unsicherheiten in der Dosierung, zu unzureichenden ADAMTS13 Plasmaspiegeln und in der Folge zu potenziell schwerwiegenden Folgen durch unzureichende Behandlung. Darüber hinaus belasten immunologische Reaktionen auf die PBT (SoC) die Patienten, durch die häufig notwendige Gabe von Glukokortikoiden zur Unterdrückung der Reaktionen. Die Behandlung mit PBT (SoC) erfordert hohe Plasmavolumina und belastet die Patienten körperlich und zeitlich. Zudem birgt sie ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen und ist abhängig von Plasmaspenden, die begrenzt verfügbar sind und die Kontinuität der Behandlung gefährden können.

Diesen hohen therapeutischen Bedarf kann die Therapie mit rADAMTS13 decken. Sie ermöglicht eine kontrollierte, standardisierte Substitution des benötigten ADAMTS13 mit geringem Volumeneinsatz, kann vom Patienten zu Hause durchgeführt werden und minimiert das Risiko unerwünschter Ereignisse. rADAMTS13 ist unabhängig von Plasmaspenden, vermeidet das infektiöse Risiko durch PBT (SoC) und reduziert durch die schnelle Infusion kleiner Volumina die Therapielast.

Die Vorteile von rADAMTS13 zeigen sich in einer effizienteren, weniger belastenden Behandlung, sowie in einer nachhaltigen Verbesserung des therapeutischen Nutzens im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie. Darüber hinaus wird durch die kontinuierliche Verfügbarkeit von rADAMTS13 die Versorgungssicherheit gewährleistet. Die klinischen Ergebnisse der Studie 281102 belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 und die Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen durch die EMA bestätigt den hohen medizinischen Bedarf in dem Anwendungsgebiet.

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des Therapieziels ergibt sich ein klinisch relevanter Mehrwert für die betroffenen Patienten durch die Behandlung mit rADAMTS13. Trotz der begrenzten Patientenzahl in der Studie 281102, welche durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt ist, gelang es in der Studie 281102 statistisch signifikante und klinisch relevante Gruppenunterschiede zwischen rADAMTS13 und der Vergleichstherapie mit PBT (SoC) zu demonstrieren. Aufgrund der mit der geringen Patientenzahlen einhergehenden Limitationen und des Studiendesigns einer open-label Cross-over-Studie ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht abschließend quantifizierbar, wobei die trotz der Limitationen gezeigten klinischen Effekte deutlich den Zusatznutzen von rADAMTS13 belegen, der im Ausmaß **mindestens beträchtlich** ist.

Insgesamt ergibt sich für rADAMTS13 nach AMNutzenV ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der vor dem Hintergrund der Datenlage nicht abschließend quantifizierbar, jedoch mindestens beträchtlich, ist.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

rADAMTS13 wird gemäß Fachinformation als eine Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) angewendet. rADAMTS13 ist für alle Altersgruppen geeignet.

Die Zielpopulation umfasst demnach alle Patienten jeden Alters mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die aktuelle Behandlung von cTTP konzentriert sich auf die Ersatztherapie von ADAMTS13 durch Infusionen mit plasma-basierten Therapeutika (PBT, SoC). Die Dosierung und Häufigkeit der Infusionen sind aufgrund variierender ADAMTS13-Level in den Plasmazubereitungen variabel und unsicher. Studien zeigen, dass die gängigen Prophylaxe-Schemata oft unzureichend sind, um akute Episoden zu verhindern. Bei 28 % (n=11) der Patienten im internationalen cTTP-Register kam es zu einer Rekurrenz einer schweren Morbidität trotz regelmäßiger Plasma-Prophylaxe. Regelmäßige PBT-Infusionen (SoC) können zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen, die medikamentös behandelt werden müssen. Trotz Testung auf Hepatitis-B, -C und HIV bestehen zudem erhöhte infektiöse Risiken bei den regelmäßigen Transfusionen. Die belastenden regelmäßigen und zeitaufwändigen PBT-Behandlungen (SoC) beeinträchtigen zusätzlich die Lebensqualität der Patienten.

Tabelle 1-9: Klinische Herausforderungen der prophylaktischen Plasmatransfusionen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	

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 nach einer gezielten ADAMTS13 Enzymersatztherapie, die eine verlässliche ADAMTS13-Enzymsubstitution bis zum erforderlichen Titer zulässt und eine verlässliche Wirksamkeit und Sicherheit bietet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).	57 - 92
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).	Gesamte Zielpopulation	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	57 - 92
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	ADAMTS13-Mangel bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).	<i>Prophylaktische Enzyersatztherapie</i>
		56.803,26 - 391.811,37
		<i>Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute cTTP-Episoden</i>
		8.705,48 – 49.277,20

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend ^b				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 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</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 Enzyersatztherapie

- 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 Enzyersatztherapie 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).

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen können auftreten. Die Patienten sollten über die frühen Anzeichen einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

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 %). Für eine detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Informationen zum Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Zulassungsinhaber/ MAH) ist verpflichtet, die im Risk-Management-Plan (RMP) festgelegten Pharmakovigilanzaktivitäten gemäß der Zulassung durchzuführen. Aufgrund der Zulassung unter "Außergewöhnlichen Umständen" gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 muss der MAH bestimmte Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens abschließen.

Tabelle 1-14: 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreibung	Fälligkeit
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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Verabreichung von ADZYNMA zu Hause oder als Selbstverabreichung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) das Schulungsmaterial für die Verabreichung mit der nationalen Behörde abstimmen. Die Schulungsmaterialien enthalten Anleitungen zur Handhabung von Überempfindlichkeitsrisiken. Der MAH stellt sicher, dass alle Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuungspersonen Zugang zu den Schulungsmaterialien haben:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten