

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

rADAMTS13 (ADZYNMA[®])

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.08.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 8 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 8 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 9 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 10 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 10 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Struktur von ADAMTS13 | 7 |
| Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Wirkung normaler ADAMTS13-Level vs. ADAMTS13-Mangel (cTTP) (6, 7) | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADAMTS13 | A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| cTTP/hTTP | Kongenitale/Hederitäre thrombotisch-thrombozytopenische Purpura |
| EET | Enzymersatztherapie |
| I.E. | Internationale Einheit |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| PBT | Plasmabasierte Therapie |
| rADAMTS13 | rekombinantes ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains) |
| SoC | Standard of Care |
| TTP | thrombotisch-thrombozytopenische Purpura |
| vWF | von Willebrand-Faktor |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------------|
| Wirkstoff: | rADAMTS13 |
| Handelsname: | ADZYNMA® |
| ATC-Code: | B01AD13 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|------------|---|
| 19372313 | EU/1/24/1837/001 | 500 I.E. | 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (5 ml), 1 BAXJECT II Hi-Flow-System, 1 Einwegspritze 10 ml, 1 Infusionsset (25G), 2 Alkoholtupfer |
| 19372336 | EU/1/24/1837/002 | 1500 I.E. | 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (5 ml), 1 BAXJECT II Hi-Flow-System, 1 Einwegspritze 20 ml, 1 Infusionsset (25G), 2 Alkoholtupfer |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) ist auf einen erblichen Mangel des von-Willebrand-Faktor (vWF)-spaltenden Metalloproteins ADAMTS13 (Abbildung 2-1) zurückzuführen. Die cTTP wird autosomal rezessiv vererbt und wird durch Mutationen im ADAMTS13-kodierenden Gen auf dem Chromosom 9 (9q34) verursacht (1).

Das vorliegende zu bewertende Arzneimittel stellt einen Ersatz für das fehlende ADAMTS13 dar. rADAMTS13 ist ein gereinigtes bivariantes humanes rekombinantes „A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 13“-Protein (rADAMTS13), das mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) exprimiert wird (eine Mischung aus nativem rADAMTS13 Q23 und der Variante rADAMTS13 R23 mit einem kontrollierten Verhältnis der beiden Varianten), bezeichnet als rADAMTS13 (2).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

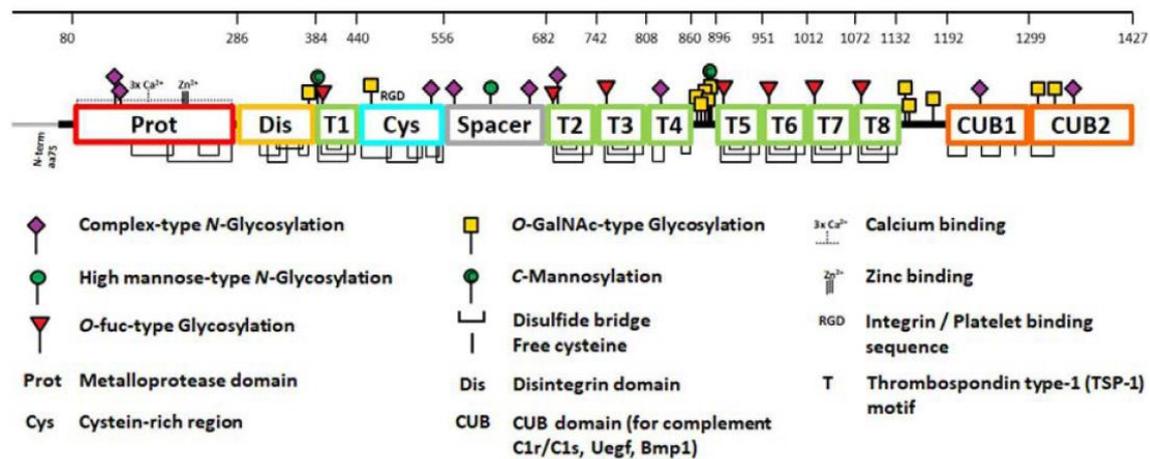


Abbildung 2-1: Struktur von ADAMTS13

Endothelzellen und hepatische Sternzellen sind die Hauptquellen von ADAMTS13. ADAMTS13 wird als aktives Enzym freigesetzt und zirkuliert im Plasma. Das einzige bekannte Substrat von ADAMTS13 ist der von-Willebrand-Faktor (3). Der vWF wird permanent, aber insbesondere bei verschiedenen Reizen von Endothelzellen exprimiert, wo unter Scherbedingungen Thrombozytenbindungsstellen freilegt werden. ADAMTS13 spaltet die ultragroßen Multimere, wodurch ihre Fähigkeit zur Thrombozytenbindung reduziert wird. In Abwesenheit von ADAMTS13 persistieren die ultragroßen Multimere und führen zu spontaner Thrombozytenaggregation (3). Patienten mit cTTP weisen in der Regel weniger als 10 % der normalen ADAMTS13-Aktivität auf (3), was zu erhöhten Konzentrationen von ungespaltenen vWF-Multimeren im Blut und zur Bildung von Mikrothromben führt. In der Folge kommt es zur Thrombozytopenie und zur Zerstörung von Erythrozyten durch Scherstress, der in kleinen Blutgefäßen auftritt, was zu einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) und zur Entwicklung von Schistozyten führt (Abbildung 2-2). Diese mikrothrombotischen Ereignisse verursachen akute, sowie subakute Manifestationen und es besteht das Risiko einer fortschreitenden Organfunktionsstörung und schwerer Exazerbationen, die ohne angemessene Behandlung lebensbedrohlich sein können (4, 5).

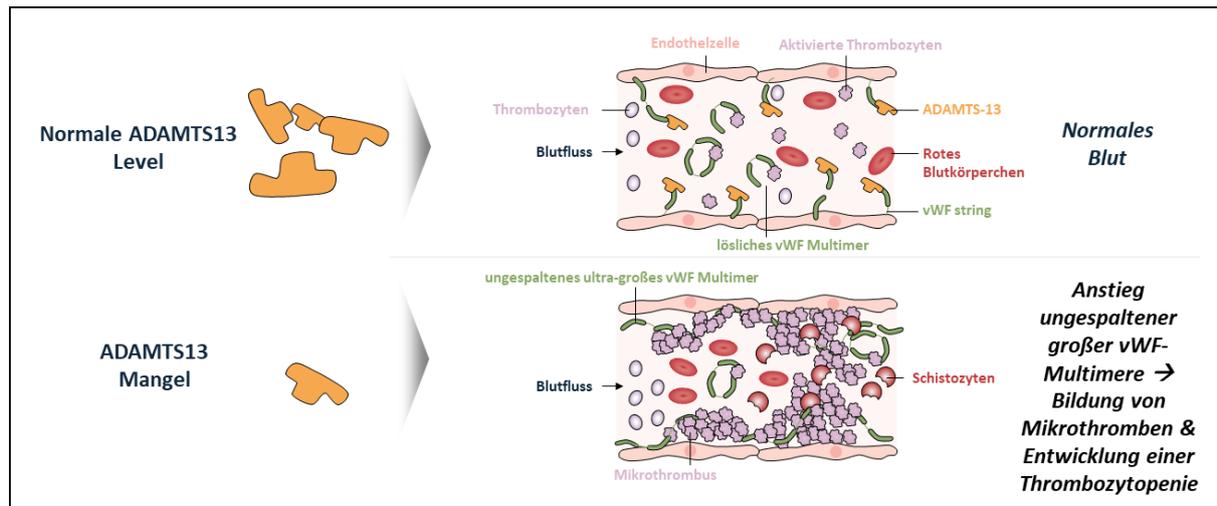


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Wirkung normaler ADAMTS13-Level vs. ADAMTS13-Mangel (cTTP) (6, 7)

Aufgrund der Pathophysiologie zielt die Therapie der cTTP darauf ab, durch Wiederherstellung der ADAMTS13-Aktivität die Häufigkeit lebensbedrohlicher akuter TTP-Episoden, isolierter Krankheitsmanifestationen und von Langzeit-Organschäden zu reduzieren (1).

Die Behandlung der cTTP beruht auf einer Substitution von ADAMTS13 durch den Einsatz plasma-basierter Therapien (PBT, SoC), einschließlich frischem, gefrorenem Plasma (FFP, fresh frozen plasma), Solvens/Detergens zur Virusinaktivierung behandeltem Plasma (S/D-Plasma) und selten angewandeter Faktor VIII/vWF-Konzentrate (1, 8-10). Diese sind häufig unzureichend für die langfristige Vermeidung von Durchbruchereignissen (5, 11). Zudem treten durch die Behandlung mit PBT (SoC) häufig immunologische Reaktionen auf, die die Therapielast für die Patienten steigern und regelmäßig mit Cortison und Antihistaminika behandelt werden müssen (12, 13).

Das zu bewertende Arzneimittel rADAMTS13 adressiert als erste und einzige ADAMTS13-Enzymersatztherapie direkt die Pathophysiologie von cTTP, indem sie eine höhere und konsistente ADAMTS13-Supplementation ermöglicht, als mit einer PBT (SoC) erreicht werden kann (14).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| rADAMTS13 ist eine Enzyersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP). rADAMTS13 ist für alle Altersgruppen geeignet | ja | 01.08.2024 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von rADAMTS13 (2) sowie dem Orphan Maintenance Assessment Report (15) für rADAMTS13 entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | - |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung wurde eine orientierende Literaturrecherche und eine Freihandsuche durchgeführt. Die dabei identifizierten Publikationen wurden zur Beschreibung des Wirkmechanismus von rADAMTS13 herangezogen. Zudem wurden die Informationen aus der Fachinformation von rADAMTS13 verwendet, sowie die der europäischen Zulassung zugrunde liegenden Dokumente.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133(15):1644-51.
2. Takeda MAA. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13. Stand August 2024. 2024.
3. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1653-62.
4. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019;104(10):2107-15.
5. Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137(25):3563-75.
6. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(10):1181-8.
7. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.
8. Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(7):551-3.
9. Marietta M, Franchini M, Bindi ML, Picardi F, Ruggeri M, De Silvestro G. Is solvent/detergent plasma better than standard fresh-frozen plasma? A systematic review and an expert consensus document. *Blood Transfus*. 2016;14(4):277-86.

10. Scully M, Gattens M, Khair K, Liesner R. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;135(1):101-4.
11. Schraner M, Tarasco E, Stalder O, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, et al. Value of Prophylactic Plasma Treatment and Incidence of Acute Episodes in Patients Enrolled in the International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):691-.
12. Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol.* 2021;194(2):444-52.
13. Reutter JC, Sanders KF, Brecher ME, Jones HG, Bandarenko N. Incidence of allergic reactions with fresh frozen plasma or cryo-supernatant plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher.* 2001;16(3):134-8.
14. Scully M, Antun A, Cataland SR, Coppo P, Dossier C, Biebuyck N, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2024;390(17):1584-96.
15. Agency EM. Assessment Report - Adzynma: International non-proprietary name: rADAMTS13. Procedure No. EMEA/H/C/006198/0000. 2024.