

# rADAMTS13 (kongenitale thrombotisch- thrombozytopenische Purpura)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: G24-22

Version: 1.0

Stand: 28.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1890

DOI: 10.60584/G24-22

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

rADAMTS13 (kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

30.08.2024

## Interne Projektnummer

G24-22

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-22>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. rADAMTS13 (kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-22>.

**Schlagwörter**

ADAMTS13 Protein, Purpura – Thrombotisch-Thrombozytopenische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords**

ADAMTS13 Protein, Purpura – Thrombotic Thrombocytopenic, Health Care Costs, Epidemiology

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Mandy Kromp
- Christopher Kunigkeit
- Anja Schwalm
- Carolin Weigel

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	5
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	6
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	6
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....</b>	<b>7</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	7
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	9
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	10
3.2.7 Versorgungsanteile.....	11
<b>4 Literatur .....</b>	<b>12</b>
<b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>14</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains
(c)TTP	(kongenitale) thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
e. B.	eigene Berechnung
EET	Enzymersatztherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

### 1.1 Anwendungsgebiet

rADAMTS13 wird angewendet zur Behandlung des A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains (ADAMTS13)-Mangels bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).

### 1.2 Verlauf des Projekts

rADAMTS13 ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die cTTP (auch bekannt als Upshaw-Schulman-Syndrom) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von rADAMTS13 [1]. Demnach wird rADAMTS13 als Enzymersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit cTTP angewendet.

##### **3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

###### **3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über die nachfolgenden 2 Schritte.

###### **Schritt 1: Prävalenz der cTTP**

Da die cTTP eine seltene Erkrankung ist, sind laut pU Angaben zur Prävalenz limitiert. Der pU gibt an mittels orientierender Literaturrecherche und in öffentlichen Quellen nach verfügbaren Angaben zur Prävalenz der cTTP gesucht zu haben. Er berücksichtigt 5 Studien:

Miyata et al. [2] und Kokame et al. [3] (Japan) mit einem Datenerhebungszeitraum vor dem Jahr 2013, Joly et al. [4] (Frankreich) mit Daten aus den Jahren 2000 bis 2017, Alwan et al. [5] (Vereinigtes Königreich) und Kremer Hovinga et al. [6] (Schweiz) mit Daten aus dem Jahr 2019 sowie Zhao et al. [7] (Europäer ohne Finnland) aus dem Jahr 2021 (Erhebungszeitraum unklar). Der pU bildet aus den Angaben eine Spanne für die Prävalenzrate der cTTP von 0,86 bis 1,14 pro 1 Million Personen [2-7], wobei die untere Grenze der Spanne aus der Publikation von Joly et al. [4] und die obere Grenze der Spanne aus Zhao et al. [7] stammt.

Dem pU zufolge geht die Übertragbarkeit der Prävalenzraten aus anderen Ländern auf Deutschland mit Unsicherheit einher. Um diese Unsicherheit und darüber hinaus die unklare Übertragbarkeit der Prävalenzraten auf das aktuelle Jahr 2024 hinreichend zu berücksichtigen, verwendet der pU eine Unsicherheitsspanne von  $\pm 10\%$  und ermittelt so eine Prävalenzrate von 0,77 pro 1 Million (=  $0,86 * 0,9$ ) bis 1,25 pro 1 Million Personen (=  $1,14 * 1,1$ ). Bezogen auf die Einwohnerzahl Deutschlands im Jahr 2022 (84 358 845), basierend auf der Fortschreibung

des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt [8], berechnet der pU eine Spanne von 65 bis 106 Patientinnen und Patienten mit cTTP im Jahr 2022 in Deutschland.

### **Schritt 2: GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,34 % (73 675 956 von 84 358 845) ermittelt der pU eine Anzahl von 57 bis 92 Patientinnen und Patienten mit cTTP in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2022 [8,9].

#### **3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der von ihm in Modul 3 A hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze könnte hingegen höher liegen als vom pU angesetzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 1:**

Die vom pU verwendete Spanne zur Beschreibung der Unsicherheit aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit aus anderen Ländern und älterer Zahlen auf das aktuelle Jahr 2024 basiert auf einem nicht nachvollziehbaren Wert von  $\pm 10\%$ . Dieses Vorgehen ist zudem nicht basierend auf Quellenangaben hergeleitet und stellt daher kein adäquates Vorgehen zur Berücksichtigung von Unsicherheit dar. Die nachfolgende Bewertung bezieht sich daher nur auf diejenigen Prävalenzangaben des pU, die mit Quellen belegt sind.

Die vom pU gewählte Untergrenze der Prävalenz der cTTP von 0,86 pro 1 Million Personen aus Joly et al. [4] liegt in einer plausiblen Größenordnung. Diese basiert auf einer Auswertung des Registers für Thrombotische Mikroangiopathie, der die cTTP zugeordnet wird.

Auch in einer jüngst veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit von Du et al. [10], in der auf Basis von in den Jahren 2010 bis 2022 veröffentlichten Beobachtungsstudien eine aktuelle Übersicht u. a. über die weltweiten Angaben zur cTTP-Prävalenz erstellt wurde, ist diese Prävalenz als untere Grenze zu entnehmen. Die darüber hinaus in Du et al. genannte Prävalenzangabe von 0,4 pro 1 Million Personen basiert auf einer Angabe zur cTTP auf der Orphanet-Seite zur TTP [11]. Diese kann für die vorliegende Bewertung – wie schon vom pU korrekt angemerkt – aufgrund von fehlenden Quellenangaben im Orphanet nicht berücksichtigt werden.

Die Obergrenze der Prävalenzrate könnte jedoch höher liegen als die vom pU gewählte Obergrenze von 1,14 pro 1 Million Personen (Europäer ohne Finnland, unbekannter Erhebungszeitraum) aus dem Jahr 2021 [7].

In der bereits zuvor erwähnten Übersichtsarbeit von Du et al. [10] finden sich auch Prävalenzangaben von 3,1 pro 1 Million Personen für diagnostizierte oder vermutete cTTP in Gesamt-Norwegen (basierend auf 5,17 Millionen Personen im Januar 2015) bzw. 16,7 pro 1 Million Personen in Zentral-Norwegen (basierend auf 659 621 Personen im Januar 2008) jeweils aus der Querschnittstudie von Krogh et al. [12], auf die der pU im Dossier ebenfalls hingewiesen hat. Einerseits ist nachvollziehbar, dass der pU die Angabe in van Krogh et al. aufgrund einer hohen genetischen Exposition (hohes Maß an ADAMTS13-Mutationen) in einer speziellen Region (Zentral-Norwegen) im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf Deutschland als ungeeignet ansieht und daher ausgeschlossen hat. Andererseits finden sich in einer anderen Veröffentlichung Hinweise, dass auch die umfangreichen Strategien zur Fallidentifikation in van Krogh et al. zur Identifikation einer relativ hohen Fallzahl mit cTTP beigetragen haben könnten [13].

Ferner liegen Veröffentlichungen vor, die höhere Prävalenzangaben aus Untersuchungen beinhalten, die auf Genomanalysen beruhen [14,15]. Diese sind jedoch als eher überschätzt anzusehen und beinhalten laut Autoren einen Hinweis, dass viele der identifizierten Patientinnen und Patienten undiagnostiziert bleiben könnten oder womöglich in der Neonatalperiode versterben [15].

Letztlich bleibt unklar, welche Prävalenzangabe eine sinnvolle Obergrenze darstellt. Die Prävalenz der cTTP variiert in Abhängigkeit von der betrachteten Population [13] und spezifisch für Deutschland liegen keine epidemiologischen Angaben für die cTTP vor.

### 3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht einerseits davon aus, dass die Raten für Prävalenz und Inzidenz der cTTP in Deutschland in den nächsten Jahren konstant bleiben. Andererseits erwähnt der pU in seiner Herleitung der GKV-Zielpopulation eine Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Prävalenzraten auf das aktuelle Jahr 2024.

### 3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
rADAMTS13	Kinder und Erwachsene mit ADAMTS13-Mangel bei cTTP	57–92	Die Untergrenze ist in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze könnte höher liegen als vom pU angesetzt.
a. Angabe des pU ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains; cTTP: kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Behandlung mit rADAMTS13 unterteilt sich auf Grundlage der Fachinformation [1] hinsichtlich der Dosierung in eine prophylaktische EET und eine bedarfsorientierte EET für akute TTP-Episoden.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

##### **Prophylaktische EET**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von rADAMTS13 für die prophylaktische EET entsprechen weitgehend der Fachinformation [1]. Laut Fachinformation wird rADAMTS13 für die prophylaktische EET 1-mal alle 2 Wochen intravenös verabreicht [1] und kann je nach klinischem Ansprechen auf 1-mal wöchentlich angepasst werden. Der pU gibt dies zwar in einer Fußnote an, berücksichtigt die Anpassung auf die 1-mal wöchentliche Anwendung jedoch nicht in seiner Berechnung. Bei Berücksichtigung dieser Anpassung kann sich auch eine höhere Anzahl von Behandlungstagen ergeben als vom pU angesetzt. Der pU geht für rADAMTS13 für eine prophylaktische EET von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

##### **Bedarfsorientierte EET bei akuten TTP-Episoden**

Laut Fachinformation wird rADAMTS13 im Falle einer bedarfsorientierten EET bei akuten TTP-Episoden 1-mal täglich verabreicht – vom 1. Tag der akuten Episode bis 2 Tage nach Abklingen der akuten Episode [1]. Der pU legt – basierend auf den Angaben aus der bedarfsorientierten Kohorte der Studie 281102 [16] – 1 Behandlung pro Patientin oder Patient pro Jahr fest und bestimmt anhand der Angaben in der Fachinformation [1] eine Mindestbehandlungsdauer von 4 Tagen als Untergrenze der Behandlungsdauer. Für die angesetzte Obergrenze greift der pU ebenfalls auf Angaben zur Behandlung von Patientinnen und Patienten in der bedarfsorientierten Kohorte der Studie 281102 zurück, die 4 bis 6 Tage lang behandelt wurden und setzt demzufolge 6 Tage als Obergrenze der Behandlungsdauer fest.

Die Anzahl der Behandlungstage kann – in Abhängigkeit von der Dauer der akuten TTP-Episode sowie beim möglichen Auftreten mehrerer Episoden – höher liegen als vom pU angesetzt.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Der Verbrauch von rADAMTS13 richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für Kinder unter 1 Jahr ein durchschnittliches Körpergewicht von 7,6 kg (Untergrenze) und für Erwachsene ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg (Obergrenze) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [17] zugrunde.

Mittlerweile sind für Erwachsene aktuellere Angaben des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 verfügbar [18]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Die beschriebene Abweichung von 0,7 kg ist dabei für die Berechnung der benötigten Durchstechflaschen (DSF) und der daraus entstehenden Kosten nicht relevant.

### **Prophylaktische EET**

Die Angaben des pU zum Verbrauch für die prophylaktische EET entsprechen der Fachinformation [1]. Im Falle der prophylaktischen EET werden 40 Internationale Einheiten (IE) pro kg 1-mal alle 2 Wochen verabreicht, wobei die Dosis – wie bereits erwähnt – je nach klinischem Ansprechen auf 40 IE pro kg 1-mal wöchentlich angepasst werden kann [1].

Anhand der Dosierung ermittelt der pU so 26,1 DSF à 500 IE pro Jahr als Untergrenze (Kinder) sowie 52,2 DSF à 1500 IE und 26,1 DSF à 500 IE pro Jahr als Obergrenze (Erwachsene) für die prophylaktische EET.

Setzt man im Falle der prophylaktischen Behandlung aufgrund der Angabe in der Fachinformation [1] anstatt 1 Gabe alle 2 Wochen jedoch eine Spanne von 1-mal wöchentlich bis alle 2 Wochen an, erhöht sich der Verbrauch mit Bezug auf die Obergrenze von 26,1 DSF à 500 IE pro Jahr auf 52,1 DSF à 500 IE pro Jahr (Kinder) und von 52,1 DSF à 1500 IE und 26,1 DSF à 500 IE pro Jahr auf 104,2 DSF à 1500 IE und 52,1 DSF à 500 IE pro Jahr (Erwachsene).

Daraus ergibt sich eine Gesamt-Spanne von 26,1 DSF à 500 IE pro Jahr bis 104,2 DSF à 1500 IE und 52,1 DSF à 500 IE pro Jahr für die prophylaktische Behandlung.

### **Bedarfsorientierte EET bei akuten TTP-Episoden**

Im Falle der bedarfsorientierten EET bei akuten TTP-Episoden werden entsprechend der Fachinformation [1] am 1. Tag 40 IE pro kg, am 2. Tag 20 IE pro kg und ab dem 3. Tag 15 IE pro kg 1-mal täglich bis 2 Tage nach Abklingen der akuten Episode verabreicht.

Für die bedarfsorientierte EET bei akuten TTP-Episoden ermittelt der pU auf Basis der Studie 281102 [16] eine Behandlungsdauer von 4 bis 6 Tagen (einmal pro Jahr) Spannen von 4 bis 6 DSF à 500 IE pro Jahr als Untergrenze (Kinder) bzw. 5 DSF à 1500 IE und 2 DSF à 500 IE bis 7 DSF à 1500 IE und 2 DSF à 500 IE pro Jahr als Obergrenze (Erwachsene). Für die bedarfsorientierte EET bei akuten TTP-Episoden ergibt sich ausgehend von der Berechnung des pU eine Gesamt-Spanne von 4 DSF à 500 IE bis 7 DSF à 1500 IE und 2 DSF à 500 IE pro Jahr.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von rADAMTS13 geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2024 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für rADAMTS13 Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 56 803,26 € bis 391 811,37 € für die prophylaktische EET und 8705,48 € bis 49 277,20 € für die bedarfsorientierte EET bei akuten TTP-Episoden. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Im Fall der prophylaktischen EET sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze unterschätzt. Wenn gemäß Fachinformation beim Verbrauch eine Spanne (1-mal pro Woche bis alle 2 Wochen) angesetzt wird, verdoppelt sich die Obergrenze der Jahrestherapiekosten.

Mit Bezug auf die bedarfsorientierten EET sind die Jahrestherapiekosten – unter der Annahme des pU zur Behandlungsdauer – für die Betrachtung einer einzelnen akuten TTP-Episode plausibel.

### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
rADAMTS13 als prophylaktische EET	Kinder und Erwachsene mit ADAMTS13-Mangel bei cTTP	56 803,26– 391 811,37	0	0	56 803,26– 391 811,37	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze unterschätzt.
rADAMTS13 als bedarfsorientierte EET für akute TTP-Episoden		8705,48– 49 277,20	0	0	8705,48– 49 277,20	Unter der Annahme des pU zur Behandlungsdauer sind die Jahrestherapiekosten für die Betrachtung einer einzelnen akuten TTP-Episode plausibel.
<p>a. Angabe des pU (c)TTP: (kongenitale) thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; EET: Enzyersatztherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

### 3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen von rADAMTS13, erwartet jedoch, dass ein Großteil der cTTP-Patientinnen und -Patienten zukünftig mit rADAMTS13 behandelt wird.

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die den Versorgungsanteil von rADAMTS13 beeinflussen können. Diese umfassen die Kontraindikationen auf Basis der Fachinformation [1], Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Außerdem beschreibt der pU, dass rADAMTS13 sowohl ambulant (bei prophylaktischer Behandlung) als auch stationär (bei akuten TTP-Episoden) eingesetzt werden könnte, aber zu erwarten sei, dass die Therapie vorwiegend ambulant erfolgt.

#### 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Takeda Manufacturing Austria. Fachinformation ADZYNMA - rADAMTS13; Stand August 2024.
2. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan. *Hamostaseologie* 2013; 33(2): 131-137. <https://doi.org/10.5482/hamo-12-11-0017>.
3. Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw-Schulman syndrome. *J Thromb Haemost* 2011; 9(8): 1654-1656. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04399.x>.
4. Joly BS, Boisseau P, Roose E et al. ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thromb Haemost* 2018; 118(11): 1902-1917. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673686>.
5. Alwan F, Vendramin C, Liesner R et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2019; 133(15): 1644-1651. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-884700>.
6. Kremer Hovinga JA, Braschler TR, Buchkremer F et al. Insights from the Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: Discussion of Key Findings Based on Individual Cases from Switzerland. *Hamostaseologie* 2020; 40(S 01): S5-s14. <https://doi.org/10.1055/a-1282-2264>.
7. Zhao T, Fan S, Sun L. The global carrier frequency and genetic prevalence of Upshaw-Schulman syndrome. *BMC Genom Data* 2021; 22(1): 50. <https://doi.org/10.1186/s12863-021-01010-0>.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschland [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&&selectionname=12411-0001#abreadcrumb>.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 2024 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_orientation?p\\_uid=gast&p\\_aid=94634718&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=249&p\\_ansnr=92649736&p\\_version=4&D.000=1&D.002=2&D.003=3&D.008=3&D.009=2](https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_orientation?p_uid=gast&p_aid=94634718&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=92649736&p_version=4&D.000=1&D.002=2&D.003=3&D.008=3&D.009=2).

10. Du P, Cristarella T, Goyer C, Moride Y. A Systematic Review of the Epidemiology and Disease Burden of Congenital and Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Blood Med* 2024; 15: 363-386. <https://doi.org/10.2147/JBM.S464365>.
11. Orphanet. Purpura, thrombotische thrombozytopenische [online]. 2020 [Zugriff: 24.10.2024]. URL: <https://www.orpha.net/de/disease/detail/54057>.
12. von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: from clinical observation to evidence. *J Thromb Haemost* 2016; 14(1): 73-82. <https://doi.org/10.1111/jth.13186>.
13. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1653-1662. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813013>.
14. Seidizadeh O, Cairo A, Mancini I et al. Estimating the Population-Based Prevalence of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Using Large-Scale Sequencing Data. *Blood* 2023; 142(Suppl 1): 693. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180560>.
15. Seidizadeh O, Cairo A, Mancini I et al. Global Prevalence of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Determined by Genetic Analysis. *Blood Adv* 2024. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013421>.
16. Takeda. A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2 period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP]); Interim Clinical Study Report-TAK-755-281102. 2023.
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit (2017) - Körpermaße der Bevölkerung 2018 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1708695608665&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12211-9018&auswahltext=&wertauswahl=2291#astructure>.
18. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.

## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?