



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sebelipase alfa

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 22.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

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

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Sebelipase alfa

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 28. August 2015]:

KANUMA wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Sebelipase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel, § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

- b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten

Zu a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Mortalität							
<i>Gesamtüberleben^a</i>							
Überleben, n (%)	12. Lebensmonat	24. Lebensmonat	36. Lebensmonat	48. Lebensmonat			
Studie LAL-CL03 (N=9)							
Anzahl überlebt	6 (66,7 %)	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1%)			
Historische Kontrolle LAL-01-NH01 (N=25)							
Anzahl überlebt	1 (4%)	0	0	0			
Morbidität							
<i>Altersabhängiges Gewicht (WFA) und Änderung von Baseline^b</i>							
		Alterabhängiges Gewicht Perzentile		Änderung von Baseline Perzentile			
Zeitpunkt	N	MW (SD)	Median (Spannweite)	MW (SD)	Median (Spannweite); p-Wert ^c		
Baseline ^d	8	12,74 (26,23)	3,08 (0,00; 77,04)	-	-		
Woche 2 ^e	7	9,46 (16,28)	4,09 (0,00; 45,62)	-4,73 (12,13)	-0,04 (-31,41; 5,11); 0,4688		
Woche 4 ^e	6	12,41 (23,61)	3,06 (0,00; 60,26)	-2,24 (7,81)	0,04 (-16,78; 5,40); 1,00		
Woche 12 ^e	6	16,27 (23,07)	3,47 (0,14; 53,59)	1,62 (18,82)	-0,93 (-23,45; 34,31); 1,00		
Woche 24 ^e	5	20,74 (28,97)	1,04 (0,10; 64,06)	3,64 (19,47)	-3,50 (-12,98; 37,26); 0,8125		
Woche 48 ^e	4	29,83 (35,28)	14,93 (7,08; 82,38)	8,51 (3,66)	7,47 (5,35; 13,77); 0,1250		
Woche 60 ^e	4	34,17 (37,36)	21,43 (4,95; 88,88)	12,85 (6,15)	13,46 (4,95; 19,55); 0,1250		
Lebensqualität							
Es liegen keine Daten vor.							
Nebenwirkungen							
Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte nach Altersgruppe (Monate) der Patienten (%)							
Nebenwirkung	Alter (Monate)	0 bis 3	>3 bis 6	>6 - 12	>12 - 18	>18 - 24	>24
	N=9	N=9 ^f	N=6 ^f	N=6 ^f	N=5	N=2	N=1
UE	9 (100)	8 (89)	5 (83)	5 (83)	4 (80)	2 (100)	1 (100)
IAR	4 (44)	3 (33)	2 (33)	3 (50)	2 (40)	1 (50)	1 (100)
SUE	8 (89)	7 (78)	4 (67)	3 (50)	1 (20)	2 (100)	0
Dosierungsanpassung durch UE ^g	5 (56)	3 (33)	1 (17)	1 (17)	1 (20)	1 (50)	0
Studienabbruch durch UE	0	0	0	0	0	0	0
Tod	3 (33)	3 (33)	0	0	0	0	0

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Ereignisse n	Patienten n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53	8 (89)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18	6 (67)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60	5 (56)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44	5 (56)
Herzerkrankungen	10	5 (56)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19	4 (44)
Gefäßerkrankungen	6	4 (44)

a: Studie LAL-CL03 noch laufend, am 31.12.2015 noch 5 von 9 Patienten überlebt. Datenschnitt 31. Dezember 2015, Daten im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.
 b: Es liegen für diesen Endpunkt keine Daten aus der historischen Kontrolle, Studie LAL-01-NH01, vor.
 c: Der p-Wert wurde post-hoc mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet.
 d: Letzte Messung vor der ersten Sebelipase alfa-Infusion. Wenn mehrere Messungen vorlagen, wurde ein Mittelwert der letzten (bis zu 3) Messungen berechnet.
 e: Behandlungswochen.
 f: Daten zu nicht-schwerwiegenden UE waren nicht verfügbar für einen Patienten von Studienwoche 0 bis 39 (etwa Monat 9).
 g: Anpassungen in der Dosierung umfassen eine Verminderung der Dosis, eine Unterbrechung der Dosierung sowie ein dauerhaftes Einstellen der Infusionen.

Verwendete Abkürzungen:
 IAR = Infusionsassoziierte Ereignisse bis zu 4 Stunden nach Infusion; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschtes Ereignis

Zu b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)¹

Mortalität				
kein Ereignis aufgetreten				
Morbidität				
<i>Normalisierung der ALT-Werte</i>				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD (SE) [95 % KI] p-Wert^a falls p < 0,05: Hedges'g^b	
	N=36	N=30	Absolut	Prozentual
ALT U/L zu Baseline, MW (SD)	105,1 (45,3)	99,0 (42,2)	-51,20 (8,32) [-67,88; -34,62]	-46,84 (5,35) [57,52; -36,16]
ALT U/L zum letzten Messzeitpunkt Baseline, MW (SD)	47,2 (23,2)	92,4 (43,4)	<0,0001 H'g = -1,50	< 0,0001 H'g = -2,14
Veränderung U/L, MW (SD), absolut	-57,9 (37,0)	-6,7 (29,2)	[-2,06; -0,95]	[-2,79; -1,52]

¹ Studie LAL-CL02

Veränderung U/L, MW (SD), prozentual	-53,0(16,3)	-6,1 (26,7)		
Anteil der Patienten mit Normalisierung ^c , n (%)	11 (31)	2 (7)	ARR 24 %, p = 0,0271 ^e	
Anteil der Patienten mit Normalisierung gemäß Lavine et al. (2011) und Dohil et al. (2011) [9,24] ^d , n (%)	24 (67)	2 (7)	ARR 60%; p<0,0001	
LDL-C Konzentration				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD (SE) [95 % KI] p-Wert^a falls p< 0,05: Hedges'g^b	
	N=36	N=30	Absolut	Prozentual
Zu Baseline MW (SD)	189,9 (57,2)	229,5 (70,0)		
Letzter Messzeitpunkt MW (SD)	138,8 (66,4)	213,3 (65,9)	-34,9 (10,12) [-55,16; -14,72] 0,0001	-22,2 (4,61) [-31,33; -12,90] <0,0001
Veränderung MW (SD) absolut	-51,1 (45,5)	-16,2 (34,7)	H'g = -0,84 [-1,35; -0,34]	H'g = -1,17 [-1,70; -0,64]
Veränderung MW (SD) prozentual	-28,4 (22,3)	-6,2 (13,0)		
Fatigue (FACIT-Fatigue Fragebogen)				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert^a	
	N=36	N=30		
Gesamtscore zu Baseline n MW (SD)	13 44,3 (6,55)	7 38,6 (2,66)		
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt n MW (SD)	13 44,2 (8,01)	7 38,6 (11,65)		-0,2 p = 0,8731
Veränderung n MW (SD)	13 -0,2 (4,62)	7 0,0 (2,71)		
Lebensqualität				
Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)-Fragebogen				
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert^a	
	N=36	N=30		
Gesamtscore zu Baseline n MW (SD)	13 6,03 (0,79)	7 5,23 (1,44)		
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt n MW (SD)	13 6,14 (0,83)	7 5,54 (1,29)		-0,2 p = 0,8734

Veränderung n MW (SD)	13 0,11 (0,43)	7 0,31 (0,79)	
<i>Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) -Fragebogen</i>			
	Sebelipase alfa	Placebo	Behandlungsdifferenz MD p-Wert^a
	N=36	N=30	
Gesamtscore zu Baseline n MW (SD)	23 83,37(13,74)	23 81,01 (15,55)	-1,75 p = 0,6908
Gesamtscore zum letzten Messzeitpunkt n MW (SD)	22 81,92 (12,93)	23 80,38 (13,46)	
Veränderung n MW (SD)	22 -2,38 (7,75)	23 -0,63 (9,49)	
Nebenwirkungen			
	Sebelipase alfa	Placebo	RR [95 %-KI] p-Wert^f
	N=36 n (%)	N=30 n (%)	
<i>Zusammenfassung der Sicherheitsendpunkte während der verblindeten Studienphase</i>			
UE	31 (86)	28 (93)	0,92 [0,784;1,085] 0,3309
Schwere UE	3 (8)	1 (3)	2,50 [0,274;22,81] 0,4166
SUE	2 (6)	1 (3)	1,67 [0,159;17,49] 0,6702
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (3)	0 (0)	2,51 ^g [0,106;59,54] 0,5681
IAR	2 (6)	4 (13)	0,42 [0,082;2,120] 0,2915
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Sebelipase alfa	Placebo	
	N=36 n (%)	N=30 n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		16 (44)	11 (37)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		16 (44)	20 (67)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		16 (44)	9 (30)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		13 (36)	10 (33)
Erkrankungen des Nervensystems		12 (33)	7 (23)

Verletzungen und Vergiftungen, Verfahrenskomplikationen	7 (19)	6 (20)
Hauterkrankungen	6 (17)	6 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (11)	1 (3)

a: p-Wert für Behandlungswert mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test;
b: Post-hoc Berechnung;
c: \geq ULN;
d: ALT Wert \leq 40 U/L oder eine Reduktion um wenigstens 50%;
e: Fishers exakter Test;
f: post-hoc mittels Wald-Test aus einem log-binominalen Modell;
g: Einsetzen von 0,5 statt 0,0 zur Berechnung der Risk-Ratio. Der p-Wert wurde mittels eines Gauß-Tests bestimmt.

Verwendete Abkürzungen:
ALT = Alanin-Aminotransferase; ARR = absolute Risikoreduktion; H'g = Hedges'g; IAR = Infusionsassoziierte Ereignisse bis zu 4 Stunden nach Infusion; KI = Konfidenzintervall; LDL-C = LDL Cholesterin; MW = Mittelwert; SAP = statistischer Analyseplan; SE = Standardfehler; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; U/L = Units per Liter; UE = Unerwünschtes Ereignis

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

- a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel
ca. 4 bis 5 Patienten
- b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)
ca. 27 bis 838 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kanuma® (Wirkstoff: Sebelipase alfa) unter folgendem Link http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2016).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebelipase alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselerkrankungen oder chronischen Lebererkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten²:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel	540 100,08 € - 6 481 200,96 €
Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)	270 050,04 € - 1 080 200,16 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. März 2016 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet.

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1.02.2016