

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 – Cerliponase alfa

Vom 21. Dezember 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 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 17. November 2017 (BAnz AT 02.01.2018 B2), wie folgt zu ändern:

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

Beschluss wurde aufgehoben

Cerliponase alfa

Beschluss vom: 21. Dezember 2017
 In Kraft getreten am: 21. Dezember 2017
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2017):

Brineura ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) -Mangel bezeichnet.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Cerliponase 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (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.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹

	Cerliponase alfa		Historische Kontrollkohorte		Cerliponase alfa vs. historische Kontrollkohorte ^a	
	N		N			p-Wert
Mortalität						
Todesfälle (als UE erfasst)	keine		k.A.			
Morbidität						
Anteil der Responder (ML-Skala, primärer Endpunkt) ^b	22	<i>Responder (Slope < 2 Punkte skaliert auf 48 Wochen), n (%)</i>	22	<i>Responder (Slope < 2 Punkte skaliert auf 48 Wochen), n (%)</i>	<i>RR [95 %-KI]</i>	p = 0,0009 ^c
		22 (100)		10 (45)	2,14 [1,37; 3,36] ^c	
Abfall der ML-/HML-Skala (ursprünglicher)	22	<i>skaliert auf 48 Wochen MW (SD) [95%-KI]</i>	22	<i>skaliert auf 48 Wochen MW (SD) [95%-KI]^d</i>	<i>Differenz MW (SD) [95-%-KI]</i>	p = <0,0001 ^e

¹ Daten der einarmigen Studien 190-201/ 190-202 (Cerliponase alfa) und der Studie 190-901 (historische Kontrollkohorte) aus der Nutzenbewertung des G-BA.

	Cerliponase alfa		Historische Kontrollkohorte		Cerliponase alfa vs. historische Kontrollkohorte ^a	
	N		N			p-Wert
primärer Endpunkt, Slopeanalyse)		0,34 (0,46) [0,13; 0,54]		2,0 (1,39) [1,38; 2,62]	1,66 (0,31) [1,02; 2,31] ^d	
Zeit bis zum stabilen Abfall um ≥2 Punkte oder Auftreten von Wert 0 auf ML-/HML-Skala (Beobachtungszeit bis 72 Wochen)	22	Mediane Zeit bis Ereignis (Tage):	22	Mediane Zeit bis Ereignis (Tage):	HR [95 %-KI]	p = 0,0005
		nicht erreicht		285	0,10 [0,03; 0,38]	
Veränderung der Punktzahl auf der ML-/HML-Skala		Veränderung zu Baseline, MW (SD)		Veränderung zu Baseline, MW (SD)	k.A.	
	22	-0,5 (0,80): Woche 49	21	-2,1 (0,51): Woche 49		
	22	-0,5 (0,91): Woche 73	20	-2,7 (0,67): Woche 73		
	17	-0,4 (0,76): Woche 89	11	-2,7 (0,86): Woche 89		

Cerliponase alfa (N = 23)		
Morbidität		
Responderrate der ML-Skala (primärer Endpunkt, Responderanalyse) ^f	Responder (bis Woche 48) ^g n (%)	Responder (bis Woche 80) ^h n (%)
	20 (87)	20 (87)
ML-Skala (Spanne 0–6 Punkte) ⁱ	Veränderung zu Woche 73, MW (SD)	Veränderung zu Woche 97, MW (SD)
	-0,4 (0,9)	-0,6 (0,8)
MLV-Skala (Spanne 0–9 Punkte) ^{i, j, k}	-0,6 (1,3)	-0,9 (1,2)
MLVS-Skala (Spanne 0–12 Punkte) ^{i, j, l}	0,0 (2,2)	-0,1 (2,4)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Studie 190-201 ^m	Studie 190-201/ 190-202 ⁿ
PedsQL (Parent Report for Toddlers)	Veränderung von Studien-Baseline zu Woche 49, MW (SD)	Veränderung von Studien-Baseline zu Woche 98 [N=12] MW (SD)
Körperliche Kompetenzen ^o	-6,1 (21,7)	-27,9 (22,4)
Emotionale Kompetenzen ^o	7,7 (26,2)	-0,5 (25,5)
Soziale Kompetenzen ^o	7,8 (16,2)	-5,8 (18,3)

Schulische Kompetenzen ^o	6,3 (29,8) ^f	-17 (21,8) ^f
Psychozialer Summenscore ^{o, p}	7,9 (14,9)	-5,4 (11,1)
Gesamtscore ^{o, q}	2,6 (12,2)	-14,1 (13,1)
Nebenwirkungen		
	<i>Studie 190-201^m, n (%)</i>	<i>Studie 190-201/ 190-202ⁿ, n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	24 (100)	24 (100)
UEs vom CTCAE Grad ≥ 3	9 (38)	13 (54)
Schwerwiegende UE (SUE)	16 (67)	19 (79)
UEs, die zum Studien- oder Behandlungsabbruch führen	0	0
UE, das zum Tod führte	0	0
UEs von besonderem Interesse ≥ 20 %		
MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term^s,	<i>Studie 190-201^m, n (%)</i>	<i>Studie 190-201/ 190-202ⁿ, n (%)</i>
(1) Inzidenz von Überempfindlichkeits- und anaphylaktischen Reaktionen ^t		
Patienten mit mindestens einem berichteten Überempfindlichkeitsreaktion-UE	14 (58)	14 (58)
Erkrankung des Immunsystems	8 (33)	10 (42)
Überempfindlichkeitsreaktionen	8 (33)	9 (38)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (21)	5 (21)
(2) Inzidenz von UEs in zeitlichem Zusammenhang mit den Infusionen („temporally-related events“, TRE) ^u		
Patienten mit mindestens einem UE, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion auftrat	24 (100)	24 (100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	10 (42)	12 (50)
Erbrechen	5 (21)	7 (29)
Allgemeine Erkrankungen und Erkrankungen am Verabreichungsort	11 (46)	11 (46)
Pyrexie	11 (46)	11 (46)
Erkrankung des Immunsystems	8 (33)	9 (38)
Überempfindlichkeitsreaktionen	8 (33)	9 (38)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (33)	15 (63)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (17)	5 (21)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (13)	6 (25)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (67)	19 (79)
Epileptische Anfälle	8 (33)	8 (33)
Tremor	3 (13)	6 (25)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (29)	7 (29)
(3) Inzidenz von UEs, die im Zusammenhang mit dem ICV-Zugang stehen ^v		

Patienten mit mindestens einem UE, das im Zusammenhang mit dem ICV-Port steht	7 (29)	11 (46)
Produktprobleme	n.b.	7 (29)
(4) Inzidenz von UEs innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und Konvulsionen ^w		
Patienten mit mindestens einem UE, das innerhalb der SMQ Konvulsionen aufgetreten war	23 (96)	23 (96)
Erkrankungen des Nervensystems (SMQ „Konvulsionen“)	23 (96)	23 (96)
Epilepsie	11 (46)	11 (46)
Generalisierte tonisch-klonische Anfälle	2 (8)	11 (46)
Petit-mal-Epilepsie	2 (8)	7 (29)
Epileptischer Anfall	14 (58)	14 (58)

a: Matching Methode #1 für Patienten aus der Cerliponase-Studie 190-201/202 und den historischen Kontrollen: Identischer ML-/HML-Wert und Altersunterschied so gering wie möglich, aber nicht mehr als 12 Monate, jeweils zu Baseline.
b: Geschätzte Neigung (Slope) kategorisiert nach <2 und ≥2 Punkte auf der ML-/HML-Skala/48 Wochen.
c: Eigene Berechnungen. Korrektur für Zellen mit 0 Ereignissen durch Addition von 0,5.
d: Zur Berechnung der KIs wurde eine t-Verteilung unter Einsatz der Satterthwaite-Approximation herangezogen.
e: Zweistichproben-t-Test mit Satterthwaite-Approximation.
f: Responder waren definiert als Anteil der Patienten, bei denen der ML-Score bis Woche 48 nicht im Netto um zwei oder mehr Punkte bzw. nicht auf einen Wert von Null abfiel (d.h. Response ist ein Nettoabfall um <2 bis Woche 48, der während des Studienverlaufs einen Abfall von ≥ 2 Punkten beinhalten kann, gefolgt von einem Anstieg des Scores und einer resultierenden Gesamtabnahme von maximal 1 Punkt). Demgegenüber waren Non-Responder (bzw. stabiler Abfall) definiert als Anteil der Patienten, bei denen der ML-Score bis Woche 48 (Studientag 340 bezogen auf die erste 300 mg-Infusion) um zwei oder mehr Punkte (≥ 2) abfiel.
g: Die Responderanalyse bezieht sich auf den Studientag 340 bezogen auf die erste Infusion von 300 mg der Studie 190-201.
h: Die Responderanalyse bezieht sich auf den Studientag 540 bezogen auf die erste Infusion von 300 mg der Studie 190-201.
i: Eingesetzte Methode = Schätzung unter Einsatz eines Zeitfensters: Bei den Patienten, die an der Dosis Eskalation teilgenommen hatten, entsprach der Zeitpunkt der ersten 300-mg-Infusion nicht demjenigen der ersten Dosis von 300 mg während der stabilen Dosisphase. Daher wurde für diese Patienten ein Zeitfenster („window“) definiert. Dieser Algorithmus sah vor, dass zu jedem protokollgemäß geplanten Untersuchungszeitpunkt während der stabilen Dosisphase diejenige Beobachtung herangezogen wird (hierbei galt die erste 300-mg-Infusion als Ausgangspunkt), die der protokollgemäß geplanten zeitlich am nächsten lag.
j: Für jede Einzeldomäne wird der Funktionsstatus auf einer Skala von 3 (normale Funktion) bis 0 (kompletter Verlust der Funktion) erhoben.
k: Umfasst die ML-Skala plus Sehvermögen (0–9 Punkte).
l: Umfasst die ML-Skala plus Sehvermögen und epileptische Anfälle (0–12 Punkte).
m: Datenschnitt: 30. November 2015. Alle Patienten der Studie 190-201 (N=23, ITT) hatten zu diesem Datenschnitt die 48 Wochen der Behandlung mit 300 mg Cerliponase abgeschlossen.
n: Datenschnitt 3. Juni 2016. Behandlung über mindestens 72 Wochen mit 300 mg Cerliponase (ITT-Population).
o: Jedes Item wurde auf einer 5-Punkt Likertskala von 0 (nie) bis 4 (fast immer) bewertet. Die Werte wurden wie folgt in eine Skala von 0-100 umgewandelt: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. Die zu erreichende Punktzahl liegt zwischen 0 und 100. Höhere Punktzahlen deuten auf eine bessere Lebensqualität hin.
p: Psychosozialer Summenscore setzt sich aus den Dimensionen Emotionale Kompetenzen, Soziale Kompetenzen und Schulische Kompetenzen zusammen.
q: Summe aller Dimensionen: Körperliche Kompetenzen, Emotionale Kompetenzen, Soziale Kompetenzen und Schulische Kompetenzen
r: Es fehlt sowohl zu Woche 49 und Woche 98 ein Patient: (Woche 49 [N=22]; Woche 98 [N=11])
s: Bei Patienten, bei denen mehr als ein UE innerhalb einer MedDRA (SOC oder PT) mehrmals auftrat, wurde jeweils das schwerste Ereignis berücksichtigt.
t: Überempfindlichkeitsreaktionen umfassten (1) die breite MedDRA-SMQ „Überempfindlichkeit“ oder (2) den breiten SMQ-Algorithmus „Anaphylaktische Reaktionen“. Mittels des SMQ-Algorithmus „Anaphylaktische Reaktionen“ wurden keine UEs identifiziert.
u: Als mit der Infusion zeitlich in Zusammenhang stehende UEs waren UEs definiert, die nach Beginn der Infusion des Prüfpräparates sowie innerhalb von 24 Stunden nach Beginn oder Neubeginn der Infusion auftraten.
v: Nachträglich mit Amendment 3 als UE von besonderem Interesse definiert. Die Prüfarzte bewerteten den Zusammenhang mit dem Medizinprodukt (ICV-Zugang).
w: Status epilepticus, Hydrozephalus und Meningitis waren a priori als UEs von besonderem Interesse definiert. Zusätzliche UEs wurden durch eine breite MedDRA-Abfrage „Konvulsionen“ (SMQ) identifiziert.

HML-Skala = Hamburg Motor/Language-Skala, HR = Hazard Ratio, ICV= Intracerebroventrikulär, k.A. = keine Angabe, KI = Konfidenzintervall, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, ML-Skala = Motor/Language-Skala, MLV-Skala = Motor/Language/Vision-Skala, MLVS = Motor/Language/ Vision/Seizures-Skala, MW = Mittelwert, n = Anzahl Patienten mit Ereignis, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory, PT = Preferred Term, RR = Relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SMQ = Standardised MedDRA Queries, SOC = System Organ Classes, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis

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

ca. 20 – 40 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 Brineura® (Wirkstoff: Cerliponase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. November 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cerliponase alfa sowie die Verabreichung von Cerliponase alfa darf nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der intrazerebroventrikulären Anwendung von Arzneimitteln haben.

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cerliponase alfa	747.057,22 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
Implantation einer intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung, Infusion, Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit	Kosten nicht quantifizierbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.12.2017)

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2021 befristet.

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

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben