

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 – Elosulfase alfa (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 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 16. März 2018 (BAnz AT 05.04.2018 B6), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Elosulfase alfa in der Fassung des Beschlusses vom 20. November 2014 (BAnz AT 09.12.2014 B5) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elosulfase alfa wie folgt ergänzt:

Elosulfase alfa

Beschluss vom: 16. März 2018
 In Kraft getreten am: 16. März 2018
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2014):

Elosulfase alfa (Vimizim®) ist zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Elosulfase 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:

Gering

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studienergebnisse der MOR-004-Studie¹

Elosulfase alfa N = 58	Placebo N = 59	Elosulfase alfa vs. Placebo			
		Effektschätzer [95 % KI] AD ^a	p-Wert		
Mortalität					
Es liegen keine Daten vor.					
Morbidität					
Änderung der Gehstrecke im 6MWT vom Basiswert bis Woche 24					
LS-Mittelwert in m [95 % KI]	LS-Mittelwert in m [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI] AD	p-Wert		
36,0 [22,9; 49,1]	13,6 [0,6; 26,5]	22,5 [4,0; 40,9] 22,4	0,0174		
Relative Verbesserung der Gehstrecke im 6MWT (> 15 %) bis Woche 24					
N	n	N	n	OR [95 % KI]	p-Wert

¹ Ergebnisse basieren auf der MOR-004 ITT QW-Population, die Elosulfase alfa von Studienbeginn an in der zulassungskonformen Dosis erhalten hat

Elosulfase alfa N = 58		Placebo N = 59		Elosulfase alfa vs. Placebo	
				Effektschätzer [95 % KI] AD ^a	p-Wert
57	26 (45,6 %)	59	18 (30,5 %)	2,14 [1,0; 4,7]	0,0603
Änderung der 3MSCT von Baseline bis Woche 24					
LS-Mittelwert in Stufen/min [95 % KI]		LS-Mittelwert in Stufen/min [95 % KI]		LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
4,8 [2,5; 7,1]		3,6 [1,3; 6,0]		1,1 [-2,1; 4,4]	0,4935
Änderung des MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ) bis Woche 24					
LS-Mittelwert [95 % KI]		LS-Mittelwert [95 % KI]		LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
Gesamtscore Selbstversorgung					
-0,3 [-0,6; 0,0]		-0,4 [-0,7; -0,1]		0,1 [-0,3; 0,5]	0,7367
Gesamtscore Mobilität					
-0,8 [-1,2; 0,4]		-0,5 [-0,9; -0,2]		-0,3 [-0,8; 0,3]	0,3355
Gesamtscore Hilfe durch die Betreuer					
-2,3 [-3,7; -0,9]		-1,5 [-2,9; -0,1]		-0,9 [-2,8; 1,1]	0,3990
Anthropometrie^b					
N	LS-Mittelwert [95 %]	N	LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
Änderung der normalisierten Stehhöhe (z-Score) bis Woche 24					
44	0,0 [-0,2; 0,1]	40	-0,2 [-0,3; 0,0]	0,1 [0,0; 0,3]	0,1149
Änderung der normalisierten Wachstumsrate (z-Score) bis Woche 24					
44	0,5 [0,2; 0,9]	40	0,2 [-0,2; 0,5]	0,4 [-0,1; 0,9]	0,1032
Respiratorische Funktion					
N	LS-Mittelwert [95 % KI]	N	LS-Mittelwert [95 % KI]	LS-Mittelwertdifferenz [95 % KI]	p-Wert
MVV, prozentuale Änderung bis Woche 24					
57	9,9 [2,5; 17,3]	59	2,9 [-4,9; 10,7]	7,0 [-2,8; 6,8]	0,1591
FEV1, prozentuale Änderung bis Woche 24					
58	5,1 [1,0; 9,2]	59	3,3 [-2,6; 9,1]	1,8 [-5,5; 9,2]	0,6129
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie MOR-004 erhoben.					
Nebenwirkungen					
n		n		RR [95 % KI] AD	p-Wert
UE					

Elosulfase alfa N = 58	Placebo N = 59	Elosulfase alfa vs. Placebo	
		Effektschätzer [95 % KI] AD ^a	p-Wert
56 (96,6 %)	57 (96,6 %)	1,0 [0,93; 1,07]	0,9861
SUE			
9 (15,5 %)	2 (3,4 %)	4,58 [1,03; 20,29] 12,1 %	0,0452
Therapieabbrüche aufgrund UE			
0	0	n. a.	n. a.
UE von besonderem Interesse			
IAR			
52 (89,7 %)	54 (91,5 %)	0,98 [0,87; 1,10]	0,7293
IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten			
13 (22,4 %)	0 ^c	26,45 [1,61; 435,50] 22,4 %	0,0219
a) Angabe nur bei statistisch signifikanten Unterschieden b) Beschränkung auf männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patientinnen ≤ 15 Jahre c) Als Ersetzungsmethode wurde der Wert 0,5 eingesetzt. 3MSCT = Drei-Minuten-Treppensteigen-Test; 6MWT = Sechs-Minuten-Gehtest; AD = Absolute Differenz; FEV1 = Forciertes Einsekundenvolumen; IAR = Infusionsreaktion (Infusion-Associated Reaction); KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; m = Meter; min = Minute; MVV = maximal erreichbares Atemzeitvolumen; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n. a. = nicht anwendbar; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis			

Studienergebnisse der MOR-004/005-Studie und der historischen Kontrollkohorte MOR-001²

	Elosulfase alfa		Historische Kontrollkohorte		Elosulfase alfa vs. historische Kontrollkohorte	
	N		N			p-Wert ^d
Mortalität						
Todesfälle	k.A.		k.A.			
Morbidität						
Änderung der Gehstrecke im 6MWT vom Basiswert bis Woche 72 und 120						

² Ergebnisse basieren auf der MOR-004/005 ITT QW-QW-Population, die Elosulfase alfa von Studienbeginn an in der zulassungskonformen Dosis erhalten hat, und der Subgruppe der natürlichen Kontrollkohorte aus der Studie MOR-001 (Datenschnitt aus dem Jahr 2014), die den Einschlusskriterien der MOR-004/005 ITT-Population entspricht: ≥5 Jahre alt, durchschnittliche 6MWT-Distanz ≥30 und ≤325 m bei Baseline, longitudinale Daten (Jahr 1 und/oder Jahr 2 Nachbeobachtung) vorhanden.

		Elosulfase alfa		Historische Kontrollkohorte		Elosulfase alfa vs. historische Kontrollkohorte	
		N		N			p-Wert ^d
Jahr 1 / Woche 72 ^a	54	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		77	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		p=0,0049
		32,3 (11,0), 18,0			-8,9 (9,0), -8,1		
Jahr 2 / Woche 120 ^a	51	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		38	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		p=0,0029
		32,7 (11,0), 19,4			-16,2 (11,7), -4,3		
Rollstuhlnutzung (Veränderung in der Häufigkeit der Rollstuhlnutzung zu Woche 120 bzw. Jahr 2)^e							
Verschlechterung im Studienverlauf	53	<i>Patienten mit Verschlechterung^f n/N (%)</i>		73	<i>Patienten mit Verschlechterung^f n/N (%)</i>		RR [95%-KI]: 0,74 [0,34; 1,61] p=0,4494
		8/48 (16,7)			15/67 (22,4)		
Verbesserung im Studienverlauf	53	<i>Patienten mit Verbesserung^f n/N (%)</i>		73	<i>Patienten mit Verbesserung^f n/N (%)</i>		RR [95%-KI]: 3,24 [0,68; 15,44] p=0,2233
		5/27 (18,5)			2/35 (5,7)		
Nutzung von Gehhilfen (Woche 120 bzw. Jahr 2)^e							
Anzahl Patienten	53	<i>n (%)</i>		45	<i>n (%)</i>		RR ^g [95%-KI]: 0,50 [0,26; 0,98] p= 0,037 ^h
		10 (19%)			17 (38%)		
Anthropometrie - Stehhöhe (z-Werte)ⁱ							
Jahr 1 / Woche 72 ^a	50	<i>Änderung zu Baseline, MW (SD)</i>		37	<i>Änderung zu Baseline, MW (SD)</i>		k.A.
		-0,3 (0,67)			-0,5 (0,60)		
Jahr 2 / Woche 120 ^a	49	<i>Änderung zu Baseline, MW (SD)</i>		11 ^j	<i>Änderung zu Baseline, MW (SD)</i>		k.A.
		-0,6 (0,94)			-0,8 (0,80)		
Respiratorische Funktion (FEV1)							
Jahr 1 / Woche 72 ^a	53	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		71	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		p= 0,5329
		0,022 (0,020), 4,8			0,006 (0,017), 2,0		
Jahr 2 / Woche 120 ^a	46	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		30	<i>LS^b: mittlere Änderung zu Baseline (SE), in %^c</i>		p=0,1734
		-0,010 (0,03), 0,3			0,056 (0,04), 6,7		

Elosulfase alfa (N=56)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben	
Nebenwirkungen^k, n (%)	
UE	56 (100,0)
SUE	31 (55,4)
Therapieabbrüche aufgrund UE	2 (3,6)
Anzahl UE von besonderem Interesse	
Mindestens eine Überempfindlichkeitsreaktion ^l	29 (51,8)
IAR ^m	56 (100,0)
IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten	22 (39,3)
<p>a) Jahr 1 repräsentiert Daten der Studie MOR-004/005 aus Woche 72 und der Studie MOR-001 aus dem 1-Jahres-Nachbeobachtungsfenster; Jahr 2 repräsentiert Daten der Studie MOR-004/005 aus Woche 120 und der Studie MOR-001 aus dem 2-Jahres-Nachbeobachtungsfenster.</p> <p>b) Berechnungen des pU: Mittlere Änderungen nach der Methode der kleinsten Quadrate aus dem ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen einschließlich Behandlung, Zeitpunkt, Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt, Altersgruppe und Baseline-6MWT-Kategorie. Der Mittlere Wert zu Baseline nach der Methode der kleinsten Quadrate basiert auf einem ANCOVA-Modell einschließlich Baselinewert mit Behandlung, Altersgruppe und 6MWT-Kategorie als Kovariaten.</p> <p>c) Prozentuale Veränderungen wurden als Durchschnittswert der prozentualen Veränderung pro Patient ermittelt (z. B. Patient 1: -20 %; Patient 2: +100% = 40% durchschnittliche Veränderung).</p> <p>d) P-Wert berechnet durch einen t-Test und dem ANCOVA-Modell mit wiederholten Messungen</p> <p>e) Die Auswertung der Daten wurde post-hoc durchgeführt. Es liegen keine vergleichenden Daten zur Häufigkeit der Rollstuhlnutzung und zur Nutzung von Gehhilfen nach 72 Wochen vor.</p> <p>f) Bezogen auf die Population unter Risiko (Patienten mit ständiger Rollstuhlnutzung zu Baseline konnten sich nicht verschlechtern und Patienten ohne Rollstuhl zu Baseline konnten sich nicht verbessern). Patienten mit Verbesserung waren definiert als Patienten, die zu Baseline ständig oder gelegentlich einen Rollstuhl nutzten und nach zwei Jahren gelegentlich oder gar keinen Rollstuhl nutzten. Patienten mit Verschlechterung waren definiert als Patienten, die zu Baseline keinen oder gelegentlich einen Rollstuhl nutzten und nach zwei Jahren gelegentlich oder ständig einen Rollstuhl nutzten.</p> <p>g) Effektschätzer setzen die Nutzung der Gehhilfe nicht in Relation zur Nutzung der Gehhilfe zu Baseline.</p> <p>h) Berechnung anhand des 2 seitigen Chi²-Test.</p> <p>i) Beschränkung auf männliche Patienten ≤ 18 Jahre und weibliche Patientinnen ≤ 15 Jahre.</p> <p>j) Laut Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers: N = 50.</p> <p>k) Ergebnisse aus dem finalen Studienbericht von Dezember 2016.</p> <p>l) Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem.</p> <p>m) IAR (MedDRA-PT) waren als mit der Verabreichung der Prüfpräparate assoziiert eingestuft, wenn sie nach Beginn der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Infusionsende auftraten.</p>	
<p>6MWT = Sechs-Minuten-Gehtest; FEV1 = Forciertes Einsekundenvolumen; IAR = Infusionsreaktion (Infusion-Associated Reaction); k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LS= least squares (Methode der kleinsten Quadrate); MW = Mittelwert; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; SD = Standard Deviation; SE = Standardfehler; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis</p>	

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

ca. 20 bis 100 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 Vimizim® (Wirkstoff: Elosulfase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elosulfase alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit MPS IVA oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen. Die Gabe von Elosulfase alfa sollte durch entsprechend geschulte Ärzte erfolgen, die medizinische Notfälle behandeln können. Dabei sind die aktuellen Vorschriften für Notfallbehandlungen einzuhalten.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung im EPAR umfassen ein Schulungsprogramm. Der pharmazeutische Unternehmer muss sicherstellen, dass sämtliches medizinisches Fachpersonal, das Elosulfase verschreibt, das Schulungsmaterial erhält. Das Schulungspaket muss die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation für den Patienten sowie das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal enthalten. Dieses Schulungsmaterial muss eine schrittweise Anleitung zur Dosierung und Verabreichung enthalten, zu der Informationen zu den folgenden Hauptelementen gehören: Berechnung von Dosis und Infusionsvolumen, Berechnung der Infusionsrate und das Risiko von Anaphylaxie und schwerer allergischer Reaktionen sowie die notwendigen Maßnahmen, um dieses zu minimieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Elosulfase alfa	497.874,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken