

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit
Miglustat)

Vom 1. Februar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cipaglucosidase alfa (Pombiliti) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Cipaglucosidase alfa eingesetzt werden können	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs CipaglucoSIDase alfa am 1. August 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. August 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von CipaglucoSIDase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cipagluco(s)idase alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cipagluco(s)idase alfa (Pombiliti) gemäß Fachinformation

Pombiliti (Cipagluco(s)idase alfa) ist eine langfristige Enzyersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cipagluco(s)idase alfa in Kombination mit Miglustat:
Alglucosidase alfa

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Cipaglucosidase alfa auch Alglucosidase alfa zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (z.B. Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Ergotherapie) kommen in der vorliegenden Indikation in Betracht.
- zu 3. Es liegen bislang keine Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der vorliegenden Indikation vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und

Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Die Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet ist stark limitiert. In die Evidenzsynopse konnten keine Cochrane Reviews eingeschlossen werden. Es konnte ein systematischer Review berücksichtigt werden und mangels höherwertiger Evidenz wurde für die vorliegende Indikation ergänzend die Leitlinie Van der Ploeg AT et al., 2017 herangezogen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet „für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe“ eine Behandlung mit Alglucosidase alfa einen etablierten Therapiestandard dar.

Demzufolge wird für Cipagluco­sidase alfa/ Miglustat in der vorliegenden Indikation der Wirkstoff Alglucosidase alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusätzlich liegen in der vorliegenden Evidenz Empfehlungen für nicht-medikamentöse Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (z.B. Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Ergotherapie) vor. Physiotherapeutische Maßnahmen sollten den Patienten, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie zur Verfügung gestellt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie PROPEL vor. Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie mit den Behandlungsmöglichkeiten Cipagluco­sidase alfa (20 mg/kg alle 2 Wochen) plus Miglustat (gewicht­abhängig 195 bzw. 260 mg) (n = 85) und Alglucosidase alfa (20 mg/kg alle 2 Wochen) plus Placebo (n = 38), die in 62 Zentren weltweit durchgeführt wurde.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit mittels Genotypisierung bestätigter LOPD-Diagnose, einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, einer forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sitzen von ≥ 30 % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene und zwei 6-Minuten-Gehtests (6MWT), wobei die zurückgelegte Distanz ≥ 75 m und ≤ 90 % des vorhergesagten Werts für gesunde Erwachsene (basierend auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht) betragen musste. Patientinnen und Patienten, die im Wachzustand > 6 Stunden pro Tag eine invasive oder nicht invasive Atemunterstützung benötigten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es wurde stratifiziert nach im 6MWT

zurückgelegter Distanz zu Studienbeginn und der Vorbehandlung (Enzymersatztherapie-naiv vs. -vorbehandelt) randomisiert. Die Behandlungen erfolgten gemäß den jeweiligen Fachinformationen über 52 Wochen. Eine Vorbehandlung mit Alglucosidase alfa war erlaubt und hatte bei etwa 80 % der Studienteilnehmenden stattgefunden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für einige der patientenrelevanten Endpunkte (körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT, Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS, motorische Funktion mittels GSGC) Responderanalysen für den Auswertungszeitraum bis Woche 52 vor, die jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, da im vorliegenden Anwendungsgebiet die Auswertungen zum Zeitpunkt Woche 52 relevant sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körperliche Funktion mittels R-PAct

Das Instrument Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Auswirkungen des Morbus Pompe auf Aktivitäten des täglichen Lebens und soziale Teilhabe. Der Fragebogen besteht aus 18 Items und wird für die vorliegende Indikation als validiert erachtet. Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt, bei denen eine adäquate Transformierung der Daten auf eine Skalenspannweite von 0 bis 100 vorgenommen wurde. In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant. Die Responseschwelle für eine Verschlechterung war definiert als Abnahme um 15 % der Skalenspannweite, d.h. um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn. Es liegt ein hoher Anteil an fehlenden Werten vor (27,1 % im Cipaglucosidase alfa-Arm und 15,8 % im Alglucosidase alfa-Arm), die der pharmazeutische Unternehmer mittels Imputationsverfahren ersetzt; die Ergebnisse können für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Im Ergebnis erreichte nur eine Person aus dem Behandlungsarm mit Cipaglucosidase alfa und keine Personen aus dem Vergleichsarm diese Schwelle, sodass kein relevanter Unterschied für die Nutzenbewertung ableitbar ist.

Körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe, Funktion der oberen Extremitäten mittels PROMIS

PROMIS (Patient Reported Outcome Measurement Information System) ist ein generisches System verschiedener Instrumente zur Beurteilung der physischen, mentalen und sozialen Gesundheit. Vorliegend wurden in der Studie die patientenberichteten Fragebögen PROMIS Physical Function Short Form 20a, PROMIS Fatigue Short Form 8a, PROMIS Dyspnea Severity Short Form 10a und PROMIS Upper Extremity Short Form 7a eingesetzt. Die Auswahl dieser Instrumente wird für die vorliegende Indikation als adäquat angesehen.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten berücksichtigt, bei denen eine Transformierung der Daten gemäß den Konvertierungstabellen der entsprechenden PROMIS-Manuale durchgeführt wurden. Bei diesem Vorgehen können Patientinnen und Patienten mit

fehlenden Werten nicht in die Auswertung eingehen, weshalb der pharmazeutische Unternehmer eine Ersetzung der fehlenden Werte mittels Imputationsverfahren vornahm. Bei den Fragebogen zur körperlichen Funktion, Fatigue und Extremitätenfunktion beläuft sich der Anteil ersetzter Werte auf 7 bis 30 %; die Ergebnisse können für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Beim Endpunkt Dyspnoe liegen ca. 60 % fehlende Werte vor, weshalb die Ergebnisse nicht für die Bewertung geeignet sind und nicht berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 relevant. Die Responseschwelle für eine Verschlechterung war definiert als Abnahme um 15 % der jeweiligen Skalenspannweite im Vergleich zu Studienbeginn. Im Endpunkt der körperlichen Funktion erreichte keine Person aus dem Behandlungsarm mit Ciplucosidase alfa und nur eine Person aus dem Vergleichsarm diese Schwelle, sodass kein relevanter Unterschied für die Nutzenbewertung ableitbar ist. Für die Ergebnisse der Endpunkte Fatigue und Funktion der oberen Extremitäten liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Mittels SGIC erhobene Endpunkte

Die Veränderungen des allgemeinen körperlichen Wohlbefindens, der Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Fähigkeit, sich zu bewegen, Aktivitäten des täglichen Lebens, des Energielevels sowie von Muskelschmerzen wurden mittels *Subject's Global Impression of Change* (SGIC) erhoben. Es handelt sich hierbei jeweils um eine einzelne Frage, die die Studienteilnehmenden anhand einer 7-Punkte-Skala beantworten. Die Studienteilnehmenden nahmen dazu jeweils eine Bewertung der Änderung zum Auswertungszeitpunkt Woche 52 im Vergleich zu Beginn der Studienmedikation vor. In der vorliegenden Indikation sind die Responderanalysen zur Verschlechterung (definiert etwas verschlechtert, stark verschlechtert oder sehr stark verschlechtert) relevant.

Für die Endpunkte Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevel zeigten sich in den Responderanalysen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ciplucosidase alfa plus Miglustat.

Körperliche Belastbarkeit (6MWT)

Die Gehfähigkeit bzw. körperliche Belastbarkeit wurde mittels 6-Minuten-Gehtest (6MWT) erhoben. Für die Bewertung wird nicht die vorgelegte Responderanalysen (Responsekriterium 15% der Skalenspannweite) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52, sondern die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Bewertung werden nicht die vorgelegten Responderanalysen für den Auswertungszeitraum bis Woche 52, sondern die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Motorische Funktion (GSGC)

Der GSGC Test kombiniert die vier motorischen Funktionstests Gang (Gait [G]), Treppensteigen (Stairs [S]), Gowers Manöver (Aufstehen aus einer liegenden Position, G) und

Aufstehen vom Stuhl (Chair [C]), wobei die Bewertung jeweils anhand einer 7-Punkte-Skala (bzw. 6-Punkte bei C) durch geschultes Personal qualitativ bewertet wurde. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die einzelnen Testergebnisse sowie der addierte Gesamtwert betrachtet.

Für den Gesamtwert zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cipaglucosidase alfa plus Miglustat gegenüber Alglucosidase alfa. Anhand des 95%-Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz lässt sich jedoch nicht ableiten, dass es sich um einen relevanten Effekt handelt.

Zusätzlich wurde auch die Zeit gemessen, die die Patientin bzw. der Patient benötigte, um die einzelnen Tests zu absolvieren, und der Time-Up-and-Go-Test (TUG) durchgeführt. Da die Zeitdauer für die Beurteilung der motorischen Funktion nicht primär relevant ist, werden diese Endpunkte nur ergänzend betrachtet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die Bewertung wird nicht die vorgelegte Responderanalyse (Responsekriterium 15% der Skalenspannweite) zum Auswertungszeitraum bis Woche 52, sondern die Mittelwertdifferenz der Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PROPEL nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie wurden zusätzlich infusionsbedingte Reaktionen mittels prädefinierter Zusammenstellung von Symptomen, die zwischen 2 und 96 Stunden nach der Infusion auftraten, erhoben. Es ist davon auszugehen, dass die infusionsbedingten Reaktionen auch in die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen eingingen, so dass eine separate Betrachtung nicht erfolgt. Ergänzend ist anzumerken, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt.

Gesamtbewertung

Für Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat als eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD) liegen auf Basis der Studie PROPEL Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, jeweils im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Alglucosidase alfa, vor.

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität liegen patientenrelevante Endpunkte zur körperlichen Funktion (mittels R-PAct und PROMIS-Fragebogen), zu Fatigue, Dyspnoe, Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS), zu Veränderungen des allgemeinen körperlichen Wohlbefindens, der Atemanstrengung, Muskelkraft, Muskelfunktion, Fähigkeit, sich zu bewegen, Aktivitäten des täglichen Lebens, des Energielevels sowie von Muskelschmerzen (mittels SGIC), zur körperlichen Belastbarkeit (mittels 6-Minuten-Gehtest), zur motorischen Funktion (GSGC-Test) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) vor. Es zeigen sich in den mittels SGIC erhobenen Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cipaglucoaldase alfa.

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie PROPEL nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich hinsichtlich der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

In der Gesamtbetrachtung konnten somit statistisch signifikante Vorteile von Cipaglucoaldase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucoaldase alfa in der Kategorie Morbidität (Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jeweils mittels SGIC) gezeigt werden.

Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser mittels SGIC erhobenen Endpunkte festgestellt, jedoch sind in der Gesamtbewertung auch die Ergebnisse zu den weiteren Endpunkten der körperlichen und motorischen Funktion zu berücksichtigen. Hier liegen – insbesondere mittels den komplexeren Instrumenten R-PAct und PROMIS erhobenen Endpunkte – keine Daten mit gegenläufiger Effektrichtung vor, die die beobachteten Vorteile in Frage stellen.

Da sich die statistisch signifikanten Vorteile in den Endpunkten Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen, jedoch nicht in den ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkten und insbesondere nicht in den Endpunkten zur körperlichen und motorischen Funktion bestätigen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens höchstens als gering anzusehen.

Insgesamt wird somit für den Wirkstoff Cipaglucoaldase alfa in Kombination mit Miglustat gegenüber Alglucoaldase alfa bei der Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der Transformierung der Rohwerte der mittels PROMIS erhobenen Daten hat zur Folge, dass Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten in einzelnen oder mehreren Items nicht mit einem im Scoring generierten Wert in die Auswertung eingehen. Für diese Patientinnen und Patienten wurde der fehlende Gesamtscore mittels Non-Response-Imputation ersetzt. Dadurch kommt es in den Endpunkten körperliche Funktion (PROMIS Physical Function) und Funktion der oberen Extremitäten (PROMIS Upper Extremity) zu einem hohen Anteil ersetzter Werte (17,6 % bzw. 32,9 % im Cipaglucoaldase alfa-Arm und 18,4 % bzw. 23,7 % im Vergleichsarm). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diesen Endpunkten wird daher als hoch bewertet.

In den mittels R-PAct erhobenen Daten liegen ebenfalls hohe Anteile fehlender Werte vor, die mittels Imputation ersetzt wurden (27,1 % im Cipaglucoaldase alfa-Arm und 15,8 % im Vergleichsarm). Auch für diesen Endpunkt liegt somit ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Auf Studienebene und zu allen anderen Endpunkten wird auf der Basis des doppelblinden, randomisierten Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen.

Der festgestellte Zusatznutzen basiert insbesondere auf Basis der mittels SGIC erhobenen Endpunkte Energielevel und Fähigkeit, sich zu bewegen. In der vorliegenden Bewertung ist es jedoch wie oben beschrieben relevant, dass in den anderen Morbiditätsendpunkten keine gegenteiligen Effekte auftraten. Da die Aussagesicherheit der Endpunkte zur körperlichen Funktion und zur Funktion der oberen Extremitäten aufgrund des jeweils hohen Verzerrungspotenzials mit Unsicherheiten behaftet ist, wird die Aussagesicherheit des Zusatznutzens insgesamt als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Pombiliti mit dem Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa. Cipagluco­sidase alfa ist zugelassen zur langfristigen Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Alglucosidase alfa bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie PROPEL zum Vergleich von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat mit Alglucosidase alfa vorgelegt.

In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den mittels Subject's Global Impression of Change (SGIC) erhobenen Endpunkten Fähigkeit, sich zu bewegen und Energielevels bei dem Endpunkt Symptomatik statistisch signifikante Vorteile für Cipagluco­sidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die weiteren Endpunkte Körperliche Funktion, Fatigue, Dyspnoe, Funktion der oberen Extremitäten, Körperliche Belastbarkeit, Motorische Funktion und Gesundheitszustand zeigten sich keine relevanten Vorteile für Cipagluco­sidase alfa.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen noch bei Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen.

Insgesamt besteht ein Zusatznutzen auf Grundlage der Ergebnisse zur Fähigkeit, sich zu bewegen und zum Energielevel. Da sich die positiven Ergebnisse nicht in der Mehrzahl der ebenfalls erhobenen Morbiditätsendpunkte bestätigen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als gering angesehen. Die Aussagesicherheit wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials von relevanten mittels der Fragbögen PROMIS und R-PAct erhobenen Endpunkten als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Cipagluco­sidase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (ca. 170 – 1760 Patientinnen und Patienten) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-79) zugrunde gelegt.

Sowohl für die untere als auch für die obere Grenze bestehen Unsicherheiten, die insbesondere auf der unklare Datenlage hinsichtlich der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Prävalenz herangezogenen Angaben zurückzuführen ist. Zudem ist der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Schätzwerts des Anteils von 5% LOPD-Patientinnen und -Patienten der an Morbus Pompe Erkrankten mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 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 Pombiliti (Wirkstoff: Cipagluco­sidase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Dezember 2023):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/pombiliti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa sollte durch in der Therapie von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).²

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cipaglusidase alfa	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Miglustat	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alglucosidase alfa	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cipagluco­sidase alfa	1554 mg = 20 mg/77,7 kg	1 x 1554 mg	15 x 105 mg	26,1	391,5 x 105 mg
Miglustat	260 mg	1 x 260 mg	4 x 65 mg	26,1	104,4 x 65 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Algluco­sidase alfa	1554 mg = 20 mg/ 77,7 kg	1 x 1554 mg	32 x 50 mg	26,1	835,2 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cipagluco­sidase alfa 105 mg	25 IFK	42 322,24 €	2,00 €	2413,74 €	39 906,50 €
Miglustat 65 mg	24 HKP	1 411,67 €	2,00 €	77,53 €	1 332,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Algluco­sidase alfa 50 mg	25 IFK	19 569,17 €	2,00 €	1 117,00€	18 450,17 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Cipaglucosidase alfa eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für

freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Cipaglucosidase alfa (Pombiliti); Pombiliti 105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: März 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 1. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cipagluco­sidase alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cipagluco­sidase alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2023 statt.

Mit Schreiben vom 12. Dezember 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Januar 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Dezember 2023; 16. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	-----------------	--

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken