

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum 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

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	5
4. Verfahrensablauf .....	13

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sebelipase alfa ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sebelipase alfa zur langfristigen Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-08) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sebelipase 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

#### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sebelipase alfa (Kanuma<sup>®</sup>)

Kanuma<sup>®</sup> wird angewendet zur langfristigen Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA hat eine Aufteilung der Patienten in die folgenden Gruppen aufgrund unterschiedlicher Verlaufsformen des LAL-Mangels vorgenommen:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel wie folgt bewertet:

Für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

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

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend) wie folgt bewertet:

Für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

### Begründung

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

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 vor.

Bei der Studie LAL-CL03 handelt es sich um eine nichtkontrollierte Studie mit einer Behandlungsphase von bis zu 4 Jahren mit Sebelipase alfa, in der 9 Säuglinge mit LAL-Mangel und Gedeihstörung (sog. Wolman-Krankheit) untersucht wurden. Eine Gedeihstörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als eine deutlich schlechtere Entwicklung des betroffenen Säuglings gegenüber den publizierten altersspezifischen Normwerten für Säuglingsgewicht und Körpergröße operationalisiert. Die LAL-Aktivität lag beim Zeitpunkt der Screening-Untersuchung jeweils unter dem Normbereich, aber nie bei null. Dies widerspricht nicht der Diagnose einer Wolman-Krankheit. Das Vorliegen einer Gedeihstörung sowie der weiteren Ergebnisse können bei gleichzeitigem LAL-Mangel im Sinn einer Wolman-Krankheit gedeutet werden.

Die zweite Zulassungsstudie, die Studie LAL-1-NH01, ist eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Charakterisierung des Überlebens und der wichtigsten Aspekte des klinischen Verlaufs des LAL-Mangels/ Wolman Phänotyps (N=25). Weiterhin diente die Studie als historische Referenz für die Wirksamkeitsstudie LAL-CL03.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa erfolgt somit aufgrund der Evidenz einer einarmigen Studie mit kleiner Fallzahl (N=9) im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, wobei lediglich für den Endpunkt Mortalität (historisch) kontrollierte Ergebnisse vorliegen.

Die Ergebnisse der Studien LAL-CL03 und LAL-1-NH01 können nur eingeschränkt berücksichtigt werden, da eine Verzerrung der Studienergebnisse vorliegt. Insbesondere sind einarmige Studien und historische Kontrollen generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Die in der Studie verwendeten Dosierungen weichen gegenüber den Empfehlungen der Fachinformation durch eine für alle Patienten zu niedrig gewählte Anfangsdosierung von 0,35 mg/kg/Woche und durch eine für einen Patienten zu hoch gewählte Dosissteigerung auf 5,0mg/kg/Woche ab.

Einerseits ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten durch das generelle Verzerrungspotential einarmiger Studien und historischer Kontrollen eingeschränkt. Ferner ist insbesondere für die Studie LAL-CL03 durch die gewählten Studieneinschlusskriterien keine sichere Differenzierung zwischen einem LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren CESD gewährleistet. Obwohl der LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp durch ein absolutes, bzw. weitgehendes Fehlen der LAL-Aktivität gekennzeichnet ist, war lediglich ein unspezifischer LAL-Mangel gefordert. Auch das fakultative Einschlusskriterium nicht weiter spezifizierter Genmutation erlaubte keine Differenzierung zwischen beiden Ausprägungen des LAL-Mangels. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die auf das Merkmal Gedeihstörung eingeschränkte phänotypische Charakterisierung der Population.

Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass die Patienten der Studie LAL-CL03 nicht hinreichend mit den Patienten der historischen Kontrollkohorte LAL-1-NH01 vergleichbar sind. Bestätigende Hinweise, dass in die Studie LAL-CL03 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe, war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 2,99 Monate betrug<sup>2, 3</sup>. Darüber hinaus betrug das mediane Geburtsgewicht (WFA) bei den Säuglingen der Interventionsgruppe 81,33 % (WHO Perzentile) und bei den Säuglingen der Kontrollgruppe 43,3 % (WHO Perzentile). Das bessere Gesamtüberleben der Säuglinge aus der Studie LAL-CL03 kann möglicherweise durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose in die Studie LAL-CL03 erklärt werden. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs wird darüber hinaus durch die kleine Fallzahl von N=9 in der Interventionsstudie LAL-CL03 eingeschränkt.

### **Mortalität**

Bisherige Erfahrungen zeigen, dass Säuglinge mit Wolman-Krankheit im Median im Alter von 3,7 Monaten versterben. Bei den Patienten, die mit homologer Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation behandelt wurden, lag das mediane Todesalter bei 8,6 Monaten, bei Patienten die nicht mit Stammzelltransplantation oder Lebertransplantation behandelt wurden, nur bei 3 Monaten<sup>3</sup>.

In der Studie LAL-CL03 sind von 9 Patienten zum Zeitpunkt der schriftlichen Stellungnahme (Datenschnitt 31. Dezember 2015) 3 Patienten vor dem 12. Lebensmonat und ein weiterer Patient vor dem 24. Lebensmonat verstorben. 5 der 9 Patienten leben zum Zeitpunkt des Datenschnitts länger als 24 Monate. Aufgrund der Unterschiede in der Überlebensdauer aus der Studie LAL-CL03 und der historischen Kontrolle lässt sich insgesamt ein Zusatznutzen von Sebelipase alfa ableiten. Aufgrund der bereits diskutierten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer historischen Kontrolle lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

### **Morbidität**

---

<sup>2</sup> Seite 26 der G-BA Nutzenbewertung Sebelipase alfa, 04.01.2016

<sup>3</sup> 2015 Jones SA et al Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med. 2015

Es zeigt sich, dass das altersabhängige Gewicht (bezogen auf die jeweiligen publizierten Perzentilen) im Verlauf der Behandlung stetig ansteigt. Auch wenn die relative Gewichtszunahme bei einer Gedeihstörung bei Säuglingen und Kleinkindern ein wichtiger Parameter ist, kann der Stellenwert in der vorliegenden Fallkonstellation angesichts der angeführten verzerrenden Faktoren und fehlender Vergleichsdaten aus der Kontrollkohorte nicht abschließend beurteilt werden.

### **Lebensqualität**

Für die Studie LAL-CL03 liegen keine Daten zur Lebensqualität vor. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich somit für diesen Endpunkt nicht ableiten.

### **Nebenwirkungen**

Es liegen für einen großen Teil der Studienpopulation LAL-CL03 Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor, diese sind zum größten Teil gastrointestinale Nebenwirkungen, Infektionen und Beschwerden am Verabreichungsort. Die infusionsassoziierten Ereignisse und die in der Fachinformation beschriebenen Überempfindlichkeitsreaktionen sind dabei eindeutig auf die Behandlung mit Sebelipase alfa zurückzuführen. Diese Nebenwirkungen erscheinen vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung insgesamt tolerabel. Da eine Kontrollgruppe fehlt, sind die unerwünschten Ereignisse nur schwer in ihrer Bedeutung zu interpretieren. In der Gesamtschau kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

### **Fazit**

Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, die einen Zusatznutzen für Sebelipase alfa zeigen. Unter der Annahme, dass der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel, auch aufgrund der bislang fehlenden adäquaten Behandlungsmöglichkeiten, mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht, wird es als angemessen erachtet trotz der Unsicherheiten, die mit einem historischen Vergleich und einarmigen Studien verbunden sind, die Studienergebnisse zur Gesamtmortalität für die Bestimmung des Zusatznutzens heranzuziehen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich aus dem historischen Vergleich und aus dem Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen ergibt. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie und des historischen Vergleiches sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Sebelipase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

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

Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) liegen die Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie LAL-CL02 (ARISE; N = 66) mit einer Studiendauer von 20 Wochen und einem medianen Patientenalter von 16,8 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung vor. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Normalisierung der Alanin-Aminotransferase (ALT) bei Patienten mit LAL-Mangel. Bei Einschluss in die Studie wurde die LAL-Aktivität gemessen. Schwere Komorbiditäten (u.a. schwere Leberfunktionsstörungen, andere Leber-erkrankungen, HIV Infektion) sowie bereits durchgeführte intensive therapeutische Verfahren (Lebertransplantation, homologe SZT) waren Ausschlusskriterien der Studie.

### **Mortalität**

In der Studie traten keine Todesfälle auf. Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

### **Morbidität**

#### *LDL-C-Konzentration*

Für den Endpunkt Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Konzentration ergab sich für die Sebelipase alfa-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung im Verlauf der Studie (28,4% im Vergleich zu 6,2 % jeweils bezogen auf den Baseline-Wert;  $p < 0,001$ ). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die LDL-C-Konzentration ein Surrogatparameter unklarer Validität.

#### *ALT-Normalisierung*

In der Gruppe der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten zeigte sich eine Verringerung der ALT-Konzentration. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei die ALT-Normalisierung als Surrogat für Morbidität und Mortalität der Patienten mit LAL-Mangel nicht validiert ist.

#### *Tagesmüdigkeit (Fatigue)*

Die Tagesmüdigkeit (Fatigue) wurde mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen erhoben. Fatigue kann grundsätzlich als ein patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. Für den FACIT-Fatigue-Fragebogen liegen zahlreiche Validierungsstudien für andere Krankheitsbilder vor (z.B. für Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, rheumatoider Arthritis und entzündlichen Darmerkrankungen), jedoch nicht für Patienten mit LAL-Mangel oder einer vergleichbaren Erkrankung. Unabhängig davon unterscheiden sich die Ergebnisse weder zu Behandlungsbeginn noch zu Studienende signifikant zwischen der Sebelipase alfa- und der Placebogruppe.

### **Lebensqualität**

Für die Studie LAL-CL03 liegen Daten zur Lebensqualität sowohl aus dem Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) als auch aus dem Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) vor. Beide Fragebögen sind prinzipiell für verschiedene Erkrankungen validiert,

jedoch nicht für LAL-Mangel. Für beide Fragebögen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Lebensqualität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

### **Nebenwirkungen**

Die Zahl der in der Studie beobachteten Nebenwirkungen unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen: in der Sebelipase alfa-Gruppe traten 3 schwere unerwünschte Ereignisse (UE) auf und nur 1 in der Placebogruppe.

Für die nach dem Medical dictionary for regulatory activities (MedRA) klassifizierten UE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, zum Teil aber gegenläufige Ergebnisse.

### **Fazit**

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stuft der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

### **Befristung:**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Diese ergeben sich zum einen aus den mit der Zulassung von Sebelipase alfa verbundenen Auflagen (dazu 1.). Zum Anderen hält es der G-BA aufgrund der unzureichenden Datenlage aus unkontrollierten Studien an einem sehr kleinen Patientenkollektiv für die Bewertung des Arzneimittels im Regelungskontext des § 35a SGB V für erforderlich, über die zulassungsbezogenen Auflagen hinausgehende Maßnahmen zu treffen, die eine sachgerechte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ermöglichen sollen (dazu 2.).

#### **1. Erfüllung der mit der Zulassung verbundenen Auflagen**

Die EMA hat die Zulassung von Sebelipase alfa mit der Auflage verbunden, dass der pharmazeutische Unternehmer der Zulassungsbehörde weitere umfassende klinische Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Sebelipase alfa zur Prüfung vorlegt. Hierzu soll er unter anderem ein prospektives Register einrichten (s. EPAR zu KANUMA®, Seite 87), um u.a. Daten zur Langzeitwirksamkeit (Normalisierung der Leberfunktion), und -sicherheit (insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen, Antikörperbildung u.a.) zu erfassen.



Mit diesen Maßnahmen wird jedoch lediglich gewährleistet, dass Daten generiert werden sollen, die eine Prüfung ermöglichen, ob das Arzneimittel nach Erteilung der Zulassung auch weiterhin im Hinblick auf seine Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die sich aus § 2 Abs.1 Satz 3, § 12 Abs. 1 SGB V ergebenden Mindestanforderungen für seine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfüllt. Für die Bewertung des Nutzens von Sebelipase alfa nach § 35a Abs.1 SGB V, mit der die Grundlagen für eine zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten mit diesem Arzneimittel bestimmt werden sollen, sind jedoch weitergehende Maßnahmen erforderlich.

## 2. Zu dem Erfordernis weiterer Maßnahmen zur Gewinnung von wissenschaftlicher Erkenntnis

Der Beschluss über die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels für seltene Leiden nach 5. Kapitel § 12 Nr.1 VerfO ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Ausmaß des Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen auf der Grundlage von wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Studien gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65).

Die Besonderheiten seltener Erkrankungen rechtfertigen es grundsätzlich nicht, die sich aus § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V ergebenden Evidenzanforderungen an die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden abzusenken.

Die dem zulassungsgemäßen Einsatz des Arzneimittels zugrunde liegende Therapiesituation ist jedoch durch besondere Umstände geprägt, die es ausnahmsweise als begründet erscheinen lassen, von dem Erfordernis der Durchführung und Vorlage einer weiteren, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Arzneimittels abzusehen. Diese ergeben sich insbesondere daraus, dass derzeit keine Behandlungsalternativen zur langfristigen Enzyzersatztherapie für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation, darunter eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation (Säuglinge und Kleinkinder), verfügbar sind.

Vor diesem Hintergrund hält der G-BA es für die Gewinnung von weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) für gerechtfertigt, aber auch erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer die Einrichtung eines klinischen Registers veranlasst, in dem ergänzend zu den Anforderungen der EMA zusätzliche Daten für die in Deutschland mit Sebelipase alfa behandelten Patienten erfasst werden. Auf diese Weise sollen für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Daten zu patientenrelevanten Endpunkten generiert werden, die mit dem im Rahmen des von der EMA geforderten Registers ggf. nicht vollständig und nicht hinreichend repräsentativ für die deutsche Versorgungssituation erhoben werden können. Die Ermittlung solcher Daten dient zugleich dem mit der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V verfolgten Zweck, eine Beurteilungsgrundlage für die Bestimmung von Anforderungen an die

qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels zu schaffen und damit eine wirtschaftliche Verordnung des Arzneimittels sicherzustellen.

Zum Ablauf der Befristung sind dem G-BA aus dem Register Daten vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Sebelipase alfa ermöglichen und geeignet sind, den in den vorstehenden Ausführungen unter 2.1 beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens abzuwehren. Es ist anzustreben, dass in das Register alle Patienten eingeschlossen werden, bei denen in Deutschland Sebelipase alfa angewendet wird. Weiterhin ist die Befristung durch den Zeitpunkt der zu erwartenden Ergebnisse der Studie LAL-CL08 (siehe EPAR) begründet.

Hierfür wird insgesamt eine Frist bis zum 1. Dezember 2018 als angemessen erachtet.

Zu den konkreten Anforderungen seitens des G-BA an die zum Fristablauf vorzulegenden Daten und zur Ausgestaltung des Registers kann der pharmazeutische Unternehmer eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA anfordern.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Sebelipase alfa erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier für das Arzneimittel Sebelipase alfa einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Sebelipase alfa aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde. In der Bewertung der Patientenzahlen durch das IQWiG wurden diese als plausibel angesehen.

- 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

## **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 Kanuma® (Wirkstoff: Sebelipase alfa) unter folgendem Link [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004004/WC500192715.pdf](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

### Behandlungsdauer

Die Enzymersatztherapie ist nicht zeitlich begrenzt.

### Verbrauch

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel	1 x wöchentlich 1 - 3 mg / kg KG	52	365	52
Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)	Alle 2 Wochen 1 mg/ kg KG	26	365	26

Für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitenden LAL-Mangel ist die Dosierung nach Wahl des Arztes patientenindividuell wöchentlich 1 mg bis 3 mg. Gemäß Fachinformation beträgt die Dosis bei Kindern und Erwachsenen, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben, 1 mg/kg, verabreicht einmal alle zwei Wochen. Es ist aufgrund der Studiendaten nicht auszuschließen, dass die Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel das Erwachsenenalter mit einem der Normalbevölkerung entsprechenden Gewicht erreichen. Daher wird als Obergrenze des Gewichts das Standardgewicht von 76,3 kg nach den Angaben des Mikrozensus herangezogen. Die untere Grenze des Gewichts für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend; Patientengruppe b) ergibt sich aus dem Gewicht von bis zu 20 kg. Dieses Gewicht wird erst im Alter  $\geq 5$  Jahre erreicht (mittleres Gewicht für 5-jährige Mädchen und Jungen 19,2 kg.)<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes- Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) 2. erweiterte Auflage Robert Koch-Institut, Berlin 2013

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Jahresdurchschnittsverbrauch DFL
Zu bewertendes Arzneimittel		
Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel	20 mg pro 10 ml	52 bis 624
Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)	20 mg pro 10 ml	26 bis 104

#### Kosten der Arzneimittel:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Durchstechflasche 20 mg	11 016,91 €	10 386,54 € [1,77€ <sup>5</sup> ; 628,60 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe 01.02.2016

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Bei einer Behandlung mit Sebelipase alfa sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

### 3. Bürokratiekosten

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 pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 29. September 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehr-bringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Sebelipase alfa ist der 1. Oktober 2015. Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Januar 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016. Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2016 statt. 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 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. Februar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Februar 2016, 1. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken