

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 – Cerliponase alfa

Vom 21. Dezember 2017

Inhalt

| | | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels..... | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cerliponase alfa (Brineura®) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens | 3 |
| 2.1.3 | Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses..... | 10 |
| 2.2 | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 11 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 11 |
| 2.4 | Therapiekosten | 12 |
| 3. | Bürokratiekosten | 13 |
| 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 11 1. Halbs. 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 12 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 11 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 12 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 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cerliponase alfa ist der 1. Juli 2017. 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 30. Juni 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Cerliponase alfa zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 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 11 1. Halbs. 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 beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 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 (IQWiG G17-06) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cerliponase 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cerliponase alfa (Brineura®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cerliponase alfa wie folgt bewertet:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Für Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2 liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Cerliponase alfa liegen die Ergebnisse der für die Zulassungserteilung unter „außergewöhnlichen Umständen“ (exceptional circumstances) maßgeblichen Studie 190-201, sowie die Ergebnisse zweier supportiver Studien, 190-202 und 190-901, vor.

Studie 190-201/190-202

Bei der pivotalen Studie 190-201 handelt es sich um eine first-in-human Phase 1/2-Studie - eine multizentrische, offene, einarmige Interventionsstudie, die sich in zwei Phasen gliedert. Phase 1 bestand aus einer Dosis-Eskalation (≥ 4 Wochen je Dosis-Level), d. h. Patienten erhielten initial Dosen von 30, 100 bzw. 300 mg Cerliponase alfa intrazerebroventrikulär alle zwei Wochen über jeweils mindestens vier Wochen. In der multizentrischen Phase 2 wurde Cerliponase alfa stabil für mindestens 48 Wochen bei 23 Patienten zwischen drei und 8 Jahren mit einer bestätigten Genmutation des CLN2/TPP1-Gens verabreicht. Die Studie 190-201 umfasste CLN2-Patienten, die sich in einem milden bis moderaten Erkrankungsstadium befanden, um eine sensitive Messung der Symptomverschlechterung zu ermöglichen. Unabhängig vom Stadium der Krankheitsprogression ist die CLN2-Erkrankung jedoch immer durch einen schwerwiegenden Verlauf gekennzeichnet. Neben dem primären Endpunkt (Summenscore der adaptierten Hamburger-Skala „ML-Skala“) zur Erfassung der Wirksamkeit von Cerliponase alfa nach 12 Monaten wurden in der Studie Daten zur Lebensqualität und Sicherheit, sowie MRT-Daten und Laborparameter erhoben.

Bei der Studie 190-202 handelt es sich um eine noch laufende, multizentrische, offene, einarmige Extensionsstudie der Studie 190-201, die voraussichtlich im Dezember 2020 (Studiendauer 239 Wochen) endet. Eingeschlossen wurden alle 23 Patienten, die die 48 Wochen der Studie 190-201 beendet hatten. Primäres Zielkriterium ist neben der Änderung der ML-Skala (Wirksamkeit) die Langzeitsicherheit von Cerliponase alfa.

Da es sich bei den Studien 190-201 und 190-202 um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Studie 190-901

Die Ergebnisse der unkontrollierten Zulassungsstudien 190-201/190-202 wurden mit einer historischen Kontrolle unbehandelter Patienten verglichen. Der Vergleich wurde im Statistischen Analyseplan der „Integrated Summary of Efficacy“ (SAP ISE) spezifiziert: Als primärer Endpunkt wurde eine Responder-Analyse nach 1:1-Paarbildung der Teilnehmer der Studie 190-201 mit den Patienten der historischen Kontrollgruppe (Studie 190-901) festgelegt. Die Daten der historischen Kontrollgruppe (Studie 190-901) wurden im Rahmen des DEM-CHILD-Patientenregisters erhoben. Es handelt sich hierbei um eine fortlaufende, multizentrische und multinationale, klinische, europaweite Datenbank mit Sitz in Hamburg. In der historischen Kontrollgruppe wurde die ursprünglich entwickelte ‚HML-Skala‘ (kombinierte Skala aus motorischer und sprachlicher Domäne) verwendet. Für die Nutzenbewertung von Cerliponase alfa wurde ein Datenschnitt des DEM-CHILD-Patientenregisters verwendet, der

Grundlage für die ISE-Analyse vom Juni 2016 war. Zu diesem Zeitpunkt umfasste das Register 69 Patienten mit CLN2 aus zwei Zentren (Deutschland und Italien). Die in der Datenbank identifizierten Patienten wurden mittels verschiedener Filter selektiert, um ein der Studie 190-201 vergleichbares Patientenkollektiv zu erhalten. Nach Einsatz der Filter verblieben 49 Patienten, die die Eignungskriterien für den historischen Vergleich erfüllten (auswertbare Population). Von diesen 49 Patienten wechselten 7 Patienten in die Studie 190-201, so dass sich die auswertbare Population auf 42 Patienten reduzierte.

Für den Vergleich des primären Endpunkts der Studie 190-201/190-202 mit der historischen Kontrollstudie 190-901 wurden prospektiv Matching-Kriterien für die Paarbildung definiert: Es musste ein identischer ML-/HML-Wert und ein so geringer wie möglich, aber nicht mehr als 12 Monate betragener Altersunterschied vorliegen. Insgesamt 22 der 23 Patienten der ITT-Population (190-201) und 22 der „auswertbaren“ Patienten der historischen Kontrollgruppe (190-901) erfüllten die Kriterien zur 1:1-Paarbildung. Als supportive Analysen zum 1:1 Matching wurden Simulationen zur Paarbildung eingesetzt, ein zweiter Auswahlalgorithmus verwendet und eine „Many-to-one-Paarbildung“ durchgeführt.

Unsicherheiten der Studie

Aufgrund der per se geringen Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs sind sowohl Vollständigkeit als auch eine möglichst gleiche Erfassungsmethode der zugrundeliegenden Daten, vor allem hinsichtlich prognostischer Faktoren, Repräsentativität und Selektion der möglichen Kontrollen, zentrale Voraussetzungen. Das DEM-CHILD-Register ist die bisher größte Datenbank internationaler Patientendaten der CLN2 Erkrankung. Es kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit möglicherweise die zur Verfügung stehenden Daten aus lediglich zwei Zentren (Hamburg und Verona) des DEM-CHILD-Registers und die Auswahl der auswertbaren Population von N=42 Patienten zu Selektionseffekten geführt hat. Des Weiteren wurde der HML-Score im Register teilweise retrospektiv und historisch-zeitlich unterschiedlich zum ML-Score der Studie 201/202 erhoben. Auch hier kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich daraus Verzerrungen hinsichtlich der Ergebnisse des historischen Vergleichs ergeben haben.

Für die Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs sind weiterhin die Vollständigkeit der Informationen und die hinreichende Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulationen wesentlich. Unterschiede zwischen den 42 auswertbaren Registerpatienten und den 23 Patienten der Studien 190-201/202 bestehen hauptsächlich hinsichtlich des mittleren Alters bei Diagnose. Die Geschlechter- und Genotypen-Verteilung zwischen den Gruppen war ebenfalls nicht ausgeglichen. Für die drei Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Genotyp wurden jedoch im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Subgruppenanalysen nachgereicht, die im Ergebnis keine Effektmodifikation für die genannten Merkmale zeigten. Ein Vergleich der betrachteten Studienpopulationen hinsichtlich der Begleitmedikation, weiterer Erkrankungen und durchgeführter Therapien ist nicht möglich, da für die Patienten des DEM-CHILD-Registers keine Daten vorliegen. Inwieweit das Fehlen dieser Daten einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hätte, bleibt offen.

Mortalität

In der Studie 190-201 ist kein Patient verstorben. Die derzeit laufende Extensionsstudie 190-202 wird voraussichtlich erste Ergebnisse zur Mortalität liefern. Die aktualisierte Analyse zum natürlichen Verlauf der Erkrankung auf Basis des DEM-CHILD-Datensatzes (190-901) enthält keine Daten zum Gesamtüberleben.

Morbidität

ML-Skala/ HML-Skala

Zur Erhebung der Krankheitsprogression wurde eine für die neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) -Erkrankung entwickelte HML-Skala (Hamburg Motor-Language-Skala) für die einarmigen Studien 190-201/190-202 mit den Entwicklern der HML-Skala angepasst, um einerseits objektive Ankerpunkte zu erhalten und andererseits die Abgrenzung zwischen den Kategorien zu präzisieren.

Sowohl die HML-Skala als auch die ML-Skala (0–6 Punkte) umfassen nur zwei Domänen (Motorische Fähigkeiten und Sprachvermögen) von den ursprünglich insgesamt vier Domänen der Gesamtskala (MLVS), die auch die Domänen Sehvermögen (Vision) und epileptische Anfälle (Seizure) beinhaltet. Die motorischen Fähigkeiten und das Sprachvermögen werden auf einer 4-Punkte-Skala bewertet (0–3 Punkte), wobei die einzelnen Abstufungen innerhalb beider Domänen normale Fähigkeiten (3 Punkte) bis hin zum vollständigen Funktionsverlust (0 Punkte) beschreiben. Die Skala erfasst voneinander abgrenzbare Meilensteine der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten. So ist beispielsweise der Verlust eines Punktwertes von 2 auf 1 in der motorischen Domäne durch eine Veränderung von einem noch möglichen selbständigen Gehen ≥ 10 Schritten auf ein nicht mehr mögliches selbstständiges Gehen gekennzeichnet. Ein Einschlusskriterium für die Studie 190-201 war ein Score von 3–6 auf der ML-Skala mit einem ML-Score von mindestens 1 in jeder der beiden Domänen.

Die Domänen Sehvermögen und epileptische Anfälle wurden in der ML-Skala nicht erfasst. Auch wenn diese Domänen als wichtige Endpunkte bei der Erkrankung der CLN2 erachtet werden, kann im vorliegenden Fall zur Beurteilung der Krankheitsprogression die Verwendung der motorischen Domäne und Sprachdomäne als hinreichend eingeschätzt werden. Unter Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufs bei Patienten mit bestätigter CLN2-Erkrankung erscheint ein Erhalt oder eine Verbesserung dieser in der ML-Skala adressierten motorischen und sprachlichen Fähigkeiten als nachvollziehbar und patientenrelevant. Eine methodisch adäquate Validierung der ML-Skala liegt jedoch nur eingeschränkt vor.

Für den Vergleich der Wirksamkeitsdaten (ML-/HML-Skala) der Studien 190-201/190-202 gegenüber der Studie 190-901 (Integrated Summary of Efficacy, ISE) wird der Datenschnitt vom 15. Juni 2016 herangezogen. Der primäre Endpunkt wurde als Responderanalyse und als Slope-Analyse ausgewertet. Die Definition des primären Endpunkts Response der ISE differiert von der Responder-Definition in den einarmigen Studien 190-201/202: Die Response ist hier definiert anhand des Slope, d. h. anhand der Größe des Abfalls der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten, gemessen mittels der Verlaufsdaten der (H)ML-Werte. Responder waren somit definiert als Patienten, bei denen der Abfall (Slope der Linie), skaliert auf 48 Wochen, kleiner als zwei (< 2) war. Darüber hinaus wurde auch die Zeit von Baseline bis zum ersten stabilen Abfall um ≥ 2 Punkte auf der ML-/HML-Skala oder die Zeit bis zu einem Wert von Null als Ereigniszeitanalyse mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Ergebnisse

Responderanalyse: Der Anteil der Patienten, bei denen der Abfall skaliert auf 48 Wochen kleiner als zwei war, betrug 100 % ($n=22/22$) bei den mit Cerliponase alpha behandelten Patienten verglichen mit 45 % ($n=10/22$) der Patienten aus der historischen Kontrollgruppe. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Cerliponase alfa ($p=0,0009$).

Slope-Analyse: Der ML-/HML-Score, skaliert auf 48 Wochen, fiel bei den Patienten der Studie 190-901 im Mittel um 2,0 Punkte ab, verglichen mit 0,34 Punkten bei den Patienten der Studie 190-201/202, was einem Unterschied von 1,66 Punkten ($p < 0,0001$), skaliert auf 48 Wochen, entspricht.

Ereigniszeitanalyse: Für die im ISE SAP definierte Ereigniszeitanalyse werden neben den Daten zum Datenschnitt 15. Juni 2016 (N=22 Paare) zusätzlich die aktuellsten Daten vom 01. November 2016 (N=21 Paare) herangezogen. Das Hazard Ratio (HR) betrug 0,10 ([95%-KI 0,03; 0,38], $p=0,0005$) für eine Beobachtungszeit bis 72 Wochen. Somit ergibt sich eine relative Risikoreduktion einer Krankheitsprogression, gemessen anhand des linear geschätzten Abfalls der ML-Skala, von 90 % für Patienten unter Cerliponase alfa im Vergleich zu Patienten der historischen Kontrolle. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug bei den Patienten der historischen Kontrolle 285 Tage (95%-KI: 210; 420), während der Median bei den behandelten Patienten noch nicht erreicht ist.

Die Ergebnisse der Sensitivitäts- und supportiven Analysen zum primären Endpunkt weisen darauf hin, dass die Effekte denen der Hauptanalyse ähnlich sind.

Unsicherheiten, die die Datenerhebung in der historischen Kontrollkohorte betreffen, kommen bei der Analyse zum primären Endpunkt zum Tragen. Für die Messung der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten wurden in der Studienpopulation (190-201/190-202) und der Kontrollkohorte (190-901) unterschiedliche Skalenvarianten (ML-Skala und HML-Skala) verwendet, deren Validität und Vergleichbarkeit nicht abschließend belegt ist. Bei den HML-Baseline Scores aus der Studie 190-901 ist zudem nicht klar, zu welchem Anteil sie direkt gemessen bzw. retrospektiv ermittelt wurden. Darüber hinaus erfolgte die retrospektive Ermittlung auf der Basis des Erinnerungsvermögens von Angehörigen der Patienten. Die gemessenen oder ermittelten HML-Baseline Scores wurden für die Berechnung der geschätzten Progressionsrate, die den natürlichen Krankheitsverlauf abbilden soll, verwendet. Inwieweit sich rückwirkend erhobene Einschätzungen verzerrend niederschlagen und der als Schwellenwert definierte jährliche Abfall von 2 Punkten auf der HML-Skala folglich möglicherweise eine Überschätzung des natürlichen Abfalls darstellt, lässt sich nicht sicher feststellen.

Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die aus der retrospektiven Datenerhebung resultierende mögliche Verzerrung nur in eine Richtung (Über- bzw. Unterschätzung) ausgewirkt hat.

Im Ergebnis zeigt sich aufgrund der Größe und der Konsistenz der ermittelten Unterschiede in den Veränderungen der M/L-Skala/ HML-Skala ein außerordentlich deutlich ausgeprägter Effekt einer Behandlung mit Cerliponase alfa gegenüber der unbehandelten Kontrolle, der durch die genannten Unsicherheiten nicht infrage gestellt wird.

Weitere Morbiditätsdaten der Studie 201/202

Die nur in der Studie 190-201/202 erhobenen Morbiditätsdaten beziehen sich auf die Responderrate (definiert als ein Nettoabfall um < 2 bis Woche 48) und den Daten der MLV-/MLVS-Skala. Sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 80 blieb die Responderrate unverändert bei 87 %.

Die modifizierte MLV-Skala (0–9 Punkte) besteht aus den drei Domänen motorische Fähigkeiten, Sprachvermögen und Sehvermögen, die modifizierte MLVS-Skala (0–12 Punkte) besteht aus den vier Domänen motorische Fähigkeiten, Sprachvermögen, Sehvermögen und

epileptische Anfälle. Die bei der MLV- und MLVS im Vergleich zur HML-/ML-Skala zusätzlich erhobenen Domänen Sehvermögen und epileptische Anfälle werden als patientenrelevant eingestuft. Allerdings fehlen zu diesen Skalen Angaben zur Validität. Vor diesem Hintergrund und unter der Berücksichtigung, dass die Verwendung der motorischen Domäne und Sprachdomäne als hinreichend für die Beurteilung der Krankheitsprogression eingeschätzt wird, werden die Ergebnisse der Domänen Sehvermögen und epileptische Anfälle im Rahmen der Erhebungsinstrumente MLV-/MLVS-Skala nur ergänzend dargestellt. Für die ML-, MLV- und MLVS-Skala wurden die Daten bis Behandlungswoche 97 im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Im Vergleich zu den Daten bei Behandlungswoche 73 bleibt es bei einer geringen Verschlechterung der Werte der ML-Skala und MLV-Skala, während die Werte der MLVS-Skala im Vergleich zu den Baseline-Werten nahezu unverändert bleiben.

Lebensqualität

Für die Nutzenbewertung liegen keine vergleichenden Daten zur Lebensqualität vor.

PedsQL

Der PedsQL ist ein etabliertes, generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen. Innerhalb der Studien 190-201/202 wurde unabhängig vom Alter der Kinder die Elternversion für Kinder zwischen 2 und 4 Jahren verwendet. Der PedsQL wird als valide für die Erfassung der patientenrelevanten Lebensqualität angesehen. Für die Studie 190-201 zeigte sich anhand der PedsQL-Daten in der ITT-Population (N=23) eine durchschnittliche Verbesserung im Gesamtscore um 2,6 Punkte von Studien-Baseline bis zur letzten Beobachtung in der Studie (Woche 49). Ausschließlich in der Dimension „Körperliche Kompetenzen“ zeigte sich zu Studienende im Vergleich zu den Baseline-Werten eine Verschlechterung (im Mittel von 6,1 Punkten). In der Verlängerungsstudie 190-202 zeigte sich in allen Dimensionen im Vergleich zu den Baseline-Werten der Gesamtstudie eine Verschlechterung (Woche 98). So reduzierte sich der Gesamtscore im Mittel um 14,1 Punkte, die körperliche Kompetenz nahm bis Woche 98 im Mittel um 27,9 Punkte ab. Für die Woche 98 liegen allerdings nur Daten von 12 der 23 Patienten vor.

CLN2-spezifische QoL

Der CLN2-spezifische QoL-Fragebogen wird für in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers fehlen Angaben hinsichtlich der Entwicklung und Validierung, weshalb eine abschließende Bewertung der Eignung und Validität des Fragebogens nicht möglich ist.

Nebenwirkungen

Für die Nutzenbewertung liegen keine vergleichenden Daten zu den Nebenwirkungen vor.

Informationen über Langzeitwirkungen liegen bis zum Datenschnitt 03. Juni 2016 mit einer medianen Behandlungsdauer von 95 Wochen vor. Es gab in der Studie keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle. Bei 79 % der Patienten wurden insgesamt 51 SUEs und bei 54 % der Patienten wurden UEs des NCI-CTCAE-Grades 3 und höher erfasst. Eine Einschätzung über die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe limitiert. Die häufigsten (> 20 %) beobachteten Nebenwirkungen waren u.a. Fieber, verringertes CSF-Protein, EKG-Abweichungen, Erbrechen, Infektionen der oberen

Atemwege und Überempfindlichkeitsreaktionen. Bei keinem Patienten musste die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen werden.

Gesamtbewertung:

Die Berücksichtigung des historischen Vergleiches erscheint in Summe auf Basis der sehr seltenen Erkrankung, der pädiatrischen Patientenpopulation und des deterministischen Krankheitsverlaufs gerechtfertigt.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs zeigen in der Kategorie Morbidität für die Analysen der ML-Skala statistisch signifikante Effekte zugunsten von Cerliponase alfa hinsichtlich der Erhaltung patientenrelevanter motorischer und sprachlicher Fähigkeiten, die außerordentlich deutlich ausgeprägt sind. Es bestehen jedoch die genannten Unsicherheiten bezüglich der historischen Vergleichskohorte und des primären Endpunktes. Dass eine durch diese Unsicherheiten bedingte Verzerrung allein verantwortlich für die beobachteten großen Unterschiede in den Veränderungen der ML-/HML-Skala zugunsten von Cerliponase alfa sind, ist jedoch nahezu auszuschließen.

Für die Kategorie Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine vergleichbaren Daten vor. Unter der Behandlung mit Cerliponase alfa konnte keine Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden. In der vorliegenden Erkrankung, bei der sich der Therapieerfolg über das Ausbleiben oder die Verlangsamung der Krankheitsprogression definiert, ist jedoch nicht unbedingt davon auszugehen, dass sich die Lebensqualität der Patienten verbessert. Unter der Behandlung mit Cerliponase alfa kam es in der Gesamtbetrachtung zu Woche 48 zu keiner Veränderung der Lebensqualität, jedoch zu einer Verschlechterung zu Woche 98. Die „Körperlichen Kompetenzen“ in der Nutzenkategorie Lebensqualität verschlechterten sich im Verlauf über 48 Wochen und weisen auf eine weitere Verschlechterung nach 98 Wochen hin. Wie dieses Ergebnis zu werten ist und wie dieses Ergebnis zu den gegenläufigen Befunden der motorischen Fähigkeiten und des Sprachvermögens in der Nutzenkategorie Morbidität in Bezug zu setzen ist, bleibt insbesondere aufgrund fehlender vergleichender Lebensqualitätsdaten innerhalb der historischen Kontrollkohorte fraglich.

Da keine Daten zu unerwünschten Ereignissen in der historischen Kontrollkohorte vorliegen, ist ein Vergleich gegenüber dem bisherigen symptomatischen Therapieansatz bei Vorliegen einer neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 nicht möglich. Aus der Perspektive einer vergleichenden Nutzenbewertung ist das Nebenwirkungsprofil angesichts des Fehlens vergleichender Daten und der bisherigen, für eine erstmals am Menschen getestete Therapie kurzen, Beobachtungsdauer der Studie 190-201/202 nicht sicher beurteilbar. Für die Bewertung der Nebenwirkungen sind weitere Langzeitdaten notwendig.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten ist eine sachgerechte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cerliponase alfa nicht sicher möglich.

Fazit:

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurde die pivotale Interventionsstudie 190-201, sowie deren Verlängerungsstudie 190-202 und die Studie für den historischen Vergleich 190-901 herangezogen. Es zeigen sich deutliche Vorteile für Cerliponase alfa im primären Endpunkt hinsichtlich des Erhalts der patientenrelevanten motorischen und sprachlichen Fähigkeiten im Vergleich zu einem prognostizierbaren, rasch fortschreitenden Verlust dieser Fähigkeiten im natürlichen Krankheitsverlauf der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2. Dabei sind die

Unsicherheiten dieses historischen Vergleiches und der eingeschränkten Validierung des Erhebungsinstrumentes zu berücksichtigen. Gleichzeitig bestehen aufgrund fehlender vergleichender oder nur eingeschränkt beurteilbarer Daten zur Lebensqualität und dem Sicherheitsprofil von Cerliponase alfa relevante Unsicherheiten, die eine abschließende Einschätzung des Ausmaßes des therapielevanten Nutzens von Cerliponase alfa auf Basis der derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Datengrundlage nicht ermöglichen.

Zusammenfassend erkennt der G-BA einen Zusatznutzen von Cerliponase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels an, das Ausmaß dieses Zusatznutzens lässt sich jedoch nicht quantifizieren.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Cerliponase 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 unter „außergewöhnlichen Umständen“ verbundenen Auflagen: Eine nicht-interventionelle post-authorisation Sicherheitsstudie (PASS) zur Beurteilung der Langzeitsicherheit, die sich aus einer Registrierung von Patienten mit CLN2 ergibt (Registerstudie). Des Weiteren wird eine nicht-interventionelle postauthorisation Wirksamkeitsstudie (PAES) zur Beurteilung der Krankheitsprogression anhand der motorischen und sprachlichen Skala sowie der Sicherheit und Verträglichkeit durchgeführt, deren Ergebnisse im Jahr 2020 zu erwarten sind. Zum anderen hält der G-BA es für die Gewinnung von weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cerliponase alfa hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) für erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer Daten für die in Deutschland mit Cerliponase alfa behandelten Patienten in einem klinischen Register erfasst. Auf diese Weise sollen für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Daten zu patientenrelevanten Endpunkten generiert werden. Es ist eine vollständige Erhebung der Daten aller Patienten anzustreben. 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 Daten aus dem Register, die finalen Daten der Studie 190-202, sowie Daten aus den Auflagen der EMA vorzulegen, um eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) und auf Basis einer langfristigen Therapie mit Cerliponase alfa zu ermöglichen.

Hierfür wird insgesamt eine Frist bis zum 1. Juni 2021 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 Cerliponase alfa erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cerliponase alfa einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Cerliponase alfa aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) 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). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG (Auftrag G-17-06) zugrunde gelegt. Die Angaben zu Prävalenz der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 basieren auf einer retrospektiven Erhebung in Westdeutschland mit einer Rücklaufquote von zwischen 65 und 85 %². Basierend auf der kumulativen Anzahl der Fälle und der Anzahl der Lebendgeburten für den Zeitraum zwischen 1968 und 1977 wurde die Inzidenzrate von 0,46 pro 100 000 Lebendgeburten kalkuliert. Die Berechnung ist aufgrund fehlender Aktualität der Daten und der Möglichkeit, dass sich die Diagnosemöglichkeiten verändert haben, unsicher. Mithilfe der Inzidenzrate und dem medianen Alter zum Zeitpunkt des Versterbens nach bisher jedoch nicht publizierten Daten des DEM-Child-Registers³ wird die Prävalenz auf 33 Patientinnen und Patienten mit CLN2 geschätzt. Auf Basis des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Wohnbevölkerung in Höhe von 86,5 % wird eine Fallzahl der Zielpopulation von 26 GKV-Patienten (19 – 37 Patienten) ermittelt.

Insgesamt erscheint die Größenordnung trotz Unsicherheiten plausibel.

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

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische

2 Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. Am J Med Genet 1992; 42(4): 536-538.

3 Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Down M, Genter F et al. Natural History of CLN2 disease: quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 137 patients [Manuskript]. 2016.

Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2017).

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.

Die empfohlene Dosis (für Patienten ab 2 Jahren) beträgt 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht. Bei Patienten unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen. Für die Kostenberechnung wird jedoch nur die Dosierungsangabe für Patienten ab 2 Jahren berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Cerliponase alfa | Alle 2 Wochen | 26 | 1 | 26 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Dosis pro Patient pro Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag | Behandlungstage pro Patient pro Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| Cerliponase alfa | 150 mg | 300 mg | 2 x 150mg | 26 | 52 DFL mit 150mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Cerliponase alfa | 30.471,71 € | 28.732,97 € |

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| | 150 mg, 2 Durchstechflaschen | [1,77 € ⁴ ; 1736,97 € ⁵] |

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2017

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Die Implantation einer intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung erfolgt einmalig vor Beginn der Behandlung. Die Kosten für die Implantation sind nicht eindeutig bezifferbar. Für die jede zweite Woche durchzuführende intracerebroventrikuläre Infusion (mit zusätzlicher Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit) sind die Kosten ebenfalls nicht eindeutig bezifferbar, zum Teil liegen keine geeigneten Abrechnungsziffern vor.

| Art der Leistung | Kosten pro Behandlung | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Implantation einer intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung, Infusion, Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit | Nicht quantifizierbar | Nicht quantifizierbar |

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

Am 30. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cerliponase alfa beim G-BA eingereicht.

4 Rabatt nach § 130 SGB V
5 Rabatt nach § 130a SGB V

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2017 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 12. Dezember 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. September 2017 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 1. November 2017 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. November 2017 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 15. November 2017 29. November 2017 5. Dezember 2017 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Dezember 2017 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 21. Dezember 2017 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken