

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 – Elosulfase alfa (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 16. März 2018

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels..... | 4 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elosulfase alfa (Vimizim®) gemäß Fachinformation | 4 |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens | 4 |
| 2.2 | Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 10 |
| 2.4 | Therapiekosten | 10 |
| 3. | Bürokratiekosten | 12 |
| 4. | Verfahrensablauf | 12 |

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 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Elosulfase alfa ist der 15. September 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO am 15. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Nachdem der Wirkstoff Elosulfase alfa erstmalig zum 1. Juni 2014 mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt. Mit Beschluss vom 20. November 2014 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Elosulfase alfa gemäß § 35a SGB V auf Basis der Änderung der Gehstrecke im Endpunkt Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) als gering eingestuft. Das geringe Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit war in einer unklaren klinischen Relevanz der Ergebnisse, der weiten Streuung der Ausgangswerte und der kurzen Studiendauer im Verhältnis zum langfristigen Verlauf und Fortschreiten der Erkrankung begründet.

In seiner Sitzung am 15. Juni 2017 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 35a Absatz 5 SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie MOR-005 (offene, unkontrollierte Phase III-Extensionsstudie) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 15. Juni 2017 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V i.V.m. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und 5. Kapitel § 12 Nr.1 Verfahrensordnung vorzulegen.

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 15. Dezember 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 G17-08) 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 Elosulfase 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 **Elosulfase alfa** (Vimizim®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa wie folgt bewertet:

Bei Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Elosulfase alfa werden die Studien MOR-004, deren Verlängerungsstudie MOR-005, sowie die Studie MOR-001 zum natürlichen Verlauf der Erkrankung zugrunde gelegt.

Studie MOR-004/005

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden MOR-004 wurden Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ IVA im Alter von fünf Jahren und älter mit einer Ausgangs-Gehstrecke zwischen 30 und 325 Meter über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen untersucht. Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1 in zwei Interventionsarme (Elosulfase alfa 2mg/kg einmal pro Woche (QW) und Elosulfase alfa 2mg/kg jede zweite Woche (QOW)) und eine Kontrollgruppe mit Placebo randomisiert. Die Studie wurde im Zeitraum zwischen Januar 2011 und August 2012 durchgeführt.

In der unkontrollierten Verlängerungsstudie MOR-005 wurden Patienten, die die Studie MOR-004 erfolgreich abgeschlossen haben, bis zu maximal 240 Wochen weiter beobachtet. Die Studie bestand aus zwei Teilen. Im doppel-blinden ersten Teil blieben die zwei Interventionsarme (QW und QOW) der Studie MOR-004 bestehen. Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie MOR-004 wurden in einen der beiden Behandlungsarme (Placebo-QW oder Placebo-QOW) randomisiert. Die optimale Dosis wurde für den zweiten Teil der Studie MOR-005 auf 2,0 mg/kg einmal wöchentlich (QW) festgelegt. In diesem offenen zweiten Teil wurden daher alle Patienten auf Elosulfase 2,0 mg/kg einmal wöchentlich (QW) umgestellt. Die Verlängerungsstudie MOR-005 wurde im Zeitraum zwischen Juli 2011 und

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

Juni 2016 durchgeführt. Für den historischen Vergleich wird entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Datenschnitt der MOR-005 Studie von Oktober 2014 verwendet.

Die kurze Dauer von 24 Wochen der Studie MOR-004 stellte für die erste Nutzenbewertung eine wichtige Limitation der Aussagekraft der Studie dar, insbesondere im Verhältnis zum chronischen Verlauf der Erkrankung und zur langsam fortschreitenden Entwicklung der Symptomatik. Für die erneute Nutzenbewertung wurden daher Daten der Verlängerungsstudie MOR-005 vorgelegt, die eine Aussage zur längerfristigen Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Elosulfase alfa ermöglichen sollen.

Da es sich bei der Studie MOR-005 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, ist jedoch von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Der pharmazeutische Unternehmer führt für einige Wirksamkeitsdaten nach 72- und 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa einen Vergleich gegenüber Ein- und Zweijahres-Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf aus einer historischen Kontrollkohorte durch. Für den historischen Vergleich berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer nur die 56 Patienten der MOR-004/005 Studien, die in beiden Studien ausschließlich mit der zulassungskonformen Dosis von Elosulfase alfa behandelt wurden. Nicht berücksichtigt wurden weitere 29 Patienten, die in der Studie MOR-004 das Placebo-Präparat und erst mit Beginn der Studie MOR-005 die wöchentliche Gabe der Prüfmedikation erhalten haben (Placebo-QW-Population). Inwieweit das selektive Heranziehen der Wirksamkeitsdaten der QW-QW-Population für einen historischen Vergleich ohne Berücksichtigung entsprechender Wirksamkeitsdaten der Placebo-QW-Population einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis des Vergleiches hatte, bleibt daher offen.

Studie MOR-001

Bei der Studie MOR-001 handelt es sich um eine longitudinale Studie zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufs von MPS IVA. Einmal im Jahr fanden Visiten statt. Zum Tag der geplanten Visite wurden die Endpunkte innerhalb von 7 Tagen erhoben. Die Studie wurde von Oktober 2008 bis Juli 2014 in 10 Ländern durchgeführt und umfasste insgesamt 325 Patienten. Um eine nicht behandelte Subpopulation (MOR-001-ITT) zu erhalten, die mit der ITT-Population von MOR-005 vergleichbar ist, wurde eine Untergruppe von 97 Patienten verwendet, die folgende Kriterien erfüllen: Alter ≥ 5 Jahre, durchschnittliche Gehstrecke beim Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) ≥ 30 und ≤ 325 m bei Baseline, sowie Vorliegen von Langzeitdaten (Jahr 1 und/ oder Jahr 2 der Nachbeobachtung). Für den historischen Vergleich wird entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ein Datenschnitt der MOR-001 Studie von Oktober 2014 verwendet.

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. Für den Vergleich wurde eine nach oben benannten Kriterien definierte Subpopulation (MOR-001-ITT) von 97 Patienten der ursprünglich 325 Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf herangezogen. Die Mehrheit der Patienten stand für den historischen Vergleich daher nicht zur Verfügung. Es bleibt offen, wie viele der nicht eingeschlossenen Patienten möglicherweise den Einschlusskriterien entsprachen, aber ggf. aufgrund eines Studienwechsels (in andere MOR-Studien) für den Vergleich nicht mehr zur Verfügung standen. Darüber hinaus liegen für alle Endpunkte auch zum Zeitpunkt „1 Jahr“ nur für deutlich weniger als 97 Patienten Daten vor, obschon das

Vorliegen von Langzeitdaten ein Einschlusskriterium für die Subpopulation (MOR-001-ITT) war. Die Aussagekraft der Ergebnisse des historischen Vergleiches nach 2 Jahren wird weiter eingeschränkt, da für die meisten Endpunkte nur Daten für die Hälfte oder weniger der ursprünglich 97 Patienten der Subpopulation der Studie MOR-001 für einen Vergleich vorliegen. Es ist daher fraglich, wie repräsentativ die Ergebnisse dieser stark selektierten Patientengruppe für den natürlichen Verlauf der Erkrankung sind und ob die Krankheitsschwere in beiden Gruppen bei Studieneinschluss vergleichbar war. Inwieweit die Erfassungsmethode der Endpunkte in der historischen Kontrollkohorte (MOR-001) mit der Erfassungsmethode in der Studie MOR-005 vergleichbar ist, kann nicht abschließend beurteilt werden, da nähere Angaben zur Operationalisierung für die historische Kontrollkohorte (MOR-001) fehlen.

Mortalität

Es liegen keine Daten zur Mortalität vor, daher kann hinsichtlich der Mortalität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

Änderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6MWT)

Der primäre Endpunkt der Studie MOR-004 war die Änderung der Gehstrecke vom Ausgangswert bis Woche 24 und wurde mit dem Sechs-Minuten-Gehtest bestimmt. Die Ausgangswerte der untersuchten Patienten hatten eine weite Streuung und lagen zwischen 30 und 325 m. Der 6MWT ist ein Maß für die körperliche Belastbarkeit. Eine klinisch relevante Änderung der Sechs-Minuten-Gehstrecke ist patientenrelevant. Der adjustierte Behandlungsunterschied² zwischen dem Elosulfase alfa- und dem Placebo-Arm lag bei ca. 22,5 m und war statistisch signifikant zugunsten von Elosulfase alfa ($p = 0,0174$).

Für das Anwendungsgebiet der MPS IVA liegt keine minimale klinisch relevante Differenz (MID) vor. Eine Responderanalyse für den 6MWT wurde mit dem Responsekriterium der relativen Verbesserung um mehr als 15 % bis Woche 24 durchgeführt. Dieses Kriterium basiert nicht auf einem empirisch ermittelten Wert, sondern auf Delphi-Kriterien, die lediglich Erfahrungen und Einschätzungen von Ärzten/Klinikern widerspiegeln. Die Responderanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Auch nach 72 bzw. 120 Wochen zeigt sich unter der Behandlung mit Elosulfase alfa eine mittlere Verbesserung der Gehstrecke von 32,3 bzw. 32,7m im Vergleich zur Baseline, wohingegen die Subpopulation der historischen, natürlichen Kontrollkohorte (MOR-001) nach einem bzw. zwei Jahren Beobachtungszeit eine Verschlechterung der Gehstrecke um -8,9 bzw. -16,2 m aufweist. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Elosulfase alfa ($p=0,0049$ und $p=0,0029$). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist jedoch aufgrund der o.g. Unsicherheiten des historischen Vergleiches deutlich eingeschränkt.

Änderung im Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3-minute step climbing test, 3MSCT)

Zusätzlich zum 6MWT wurde die Ausdauer in der MOR-004-Studie mit dem Drei-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT) erhoben. Die körperliche Belastbarkeit bei diesem Krankheitsbild stellt einen patientenrelevanten Endpunkt bezüglich der Morbidität dar. Bei dem 3MSCT handelt es sich nicht um einen standardisierten Test. Aufgrund der schweren Beeinträchtigungen des Skeletts haben MPS IVA-Patienten Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Die Eignung dieses Tests für MPS IVA-Patienten ist daher fraglich³. Unter

² Least-Square Mittelwertdifferenz. p-Wert gemäß t-Test im ANCOVA-Modell.

³ Food and Drug Administration (FDA). Vimizim Statistical Review and Evaluation. 2013.

Elosulfase alfa zeigte sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikante Verbesserung im 3MSCT. Da sich die Evidenzlage, Operationalisierung und Durchführung zu diesem Test auch in der erneuten Nutzenbewertung nicht geändert hat, wird der Endpunkt nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Hinsichtlich der Änderung im 3MSCT kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Änderung des MPS Health Assessment Questionnaire (MPS HAQ)

Das MPS HAQ wird nicht als geeignetes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität bei MPS-Patienten eingestuft. Zudem liegen keine Validierungsstudien des Instruments vor. Der Endpunkt wurde im Dossier unter der Kategorie Morbidität aufgeführt. Es zeigte sich bei den Unterschieden in den drei Gesamtscores Selbstversorgung, Mobilität und Hilfe durch die Betreuer keine statistische Signifikanz. Inwieweit das MPS HAQ ein geeignetes und valides Instrument zur Bewertung der Morbidität bei MPS IVA ist, bleibt daher unklar. Da auch in der erneuten Nutzenbewertung keine weiteren Studien zur Güte des Instrumentes vorgelegt wurden, wird der MPS HAQ nicht weiter berücksichtigt.

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

Rollstuhlnutzung und Verwendung von Gehhilfen

Da die vom Patienten zu beantwortenden Fragen zur Rollstuhlnutzung bzw. Nutzung von Gehhilfen aus dem MPS HAQ als Indikator für die Krankheitslast gewertet werden und daher einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen, werden diese in der erneuten Nutzenbewertung dargestellt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sowohl die Kategorisierung bei der Rollstuhlnutzung (d.h. die Einteilung der ursprünglichen Kategorien zur Häufigkeit in die zwei Kategorien „Verbesserung“ oder „Verschlechterung“), als auch die Auswertung der Fragen zur Rollstuhlnutzung bzw. Nutzung von Gehhilfen post hoc vorgenommen wurden. Es liegen keine vergleichenden Daten zur Häufigkeit der Rollstuhlnutzung und zur Nutzung von Gehhilfen nach 72 Wochen vor.

Insgesamt zeigt sich bezogen auf die Baselinewerte ein numerischer Vorteil hinsichtlich einer Verbesserung (keine/geringere Rollstuhlnutzung) unter der Therapie mit Elosulfase alfa gegenüber der natürlichen Kontrolle (18,5 vs. 5,7 %). Demgegenüber wurden bei 16,7 % der Patienten in der mit Elosulfase alfa behandelten Gruppe und bei 22,4 % der Patienten in der natürlichen Kontrolle eine vermehrte Rollstuhlnutzung nach 2 Jahren berichtet. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Nutzung von Gehhilfen konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Elosulfase alfa nach 2 Jahren gezeigt werden ($p=0,037$). Die ausgewerteten Daten zum genannten Zeitpunkt setzen die Nutzung der Gehhilfen jedoch nicht in Relation zur Nutzung der Gehhilfe zu Baseline. Darüber hinaus liegen nur für weniger als die Hälfte der Patienten aus der Subpopulation der MOR-001 Studie Daten vor. Die Aussagekraft des Ergebnisses ist folglich stark eingeschränkt.

Hinsichtlich der Rollstuhlnutzung und Verwendung von Gehhilfen kann aufgrund der oben genannten Unsicherheiten auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Respiratorische Funktion

Die respiratorische Funktion wurde mit unterschiedlichen Parametern gemessen. Dabei wurden insbesondere das Einsekundenvolumen (Forced expiratory volume in 1 Second, FEV1) und das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (Maximum Voluntary Ventilation, MVV) im Dossier adressiert. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen hinsichtlich der MVV und FEV1 bis Woche 24. Die Validität von spirometrischen Parametern als Surrogate für die Morbidität ist fraglich.

In der erneuten Nutzenbewertung wurden keine neuen Daten bezüglich der Standardisierung, Validität und Patientenrelevanz der spirometrischen Parameter bei Patienten mit MPS IVA vorgelegt.

Da Einschränkungen in der respiratorischen Funktion jedoch charakteristisch für das Erkrankungsbild sind, werden exemplarisch für die Lungenfunktion die vergleichenden FEV1-Werte dargestellt.

Insgesamt zeigten sich zu beiden Zeitpunkten des Vergleichs der mit Elosulfase alfa behandelten Gruppe und der Subpopulation der historischen Kontrollkohorte (MOR-001) keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Änderung des FEV1-Wertes gegenüber Baseline. Dabei ist zu beachten, dass die Aussagekraft für Jahr 2 eingeschränkt ist, da Ergebnisse von weniger als der Hälfte der Patienten der MOR-001-Subpopulation zu diesem Zeitpunkt vorlagen (n=30).

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

Anthropometrie

In der Studie MOR-004 wurden unterschiedliche anthropometrische Parameter erhoben: Wachstumsrate, Größe im Stehen, Sitzhöhe und Gewicht. Die Erhebung dieser Parameter kann, insbesondere bei Kindern, Aussagen zur körperlichen Entwicklung ermöglichen. Bei männlichen Patienten im Alter ≤ 18 Jahre und weiblichen Patienten im Alter ≤ 15 Jahre wurden Analysen für die normalisierte Stehhöhe und Wachstumsrate durchgeführt. Die Auswertung der anderen Parameter erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Unterschiede zwischen dem Elosulfase alfa-Arm und dem Placebo-Arm zeigten bis Woche 24 weder für die Änderung der normalisierten z-Werte der Stehhöhe noch für die Änderung der normalisierten z-Werte der Wachstumsrate eine statistische Signifikanz.

Für die erneute Nutzenbewertung wurde eine deskriptive Auswertung der Stehhöhe in z-Werten bis zur Woche 120 vorgenommen, es liegen jedoch nur für wenige Patienten der MOR-001-Subpopulation Daten vor. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird nicht mehr per se als patientenrelevant angesehen, da diese über die Änderung der Körpergröße (pro Zeiteinheit) erfasst und über die Körpergröße im Stehen abgebildet wird. Für die Parameter Sitzhöhe, Körperlänge oder Gewicht lagen keine adjustierten Daten vor.

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

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor, daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

In der Studie MOR-004 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zur letzten Visite erfasst und bis 30 Tage nach der letzten Visite, wenn sie schwerwiegend waren.

Die häufigsten UE in beiden Gruppen waren Erbrechen, Fieber und Kopfschmerzen. Schwerwiegende UE traten im Elosulfase alfa-Arm bei 9 Patienten (15,5 %) gegenüber 2 Patienten (3,4 %) im Placebo-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 4,58; 95 % KI: [1,03; 20,29]; $p = 0,0452$). Zu den UE von besonderem Interesse gehören Infusionsreaktionen (IAR). Alle UE einschließlich Anaphylaxie, Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen, die nach Start der Infusion oder innerhalb eines Tages nach Ende der Infusion auftraten, wurden als Infusionsreaktionen (IAR) eingestuft. IAR, die zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Infusion führten und eine medizinische Intervention erforderten traten bei 13 Patienten (22,4 %) im Elosulfase alfa-Arm gegenüber keinem Patienten im Placebo-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 26,45; 95 % KI: [1,61; 435,50]; $p = 0,0219$).

Die vergleichenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen einer Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber einer Placebo-Behandlung sind aufgrund der kurzen Erhebungsdauer in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar, weisen jedoch auf einen Schaden der Behandlung mit Elosulfase alfa hin.

Für die erneute Nutzenbewertung liegen in der Kategorie Nebenwirkungen keine vergleichenden Daten vor. Aus der längeren Erhebungsdauer scheinen sich jedoch keine Änderungen im Nebenwirkungsprofil Elosulfase alfas ergeben zu haben.

Gesamtbewertung

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigte sich durch die Behandlung mit Elosulfase alfa gegenüber Placebo eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehstrecke-Test nach 24 Wochen und ein Hinweis darauf, dass auch nach 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa eine Verbesserung der Gehstrecke im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf erreicht wird. Die Ergebnisse des historischen Vergleiches sind jedoch mit den genannten Unsicherheiten behaftet, die unter anderem in einer selektiven Patientenauswahl der für den historischen Vergleich herangezogenen MOR-001-Population und fehlenden Angaben zur Operationalisierung begründet sind. Aufgrund der Größe der Unsicherheiten kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine dadurch bedingte Verzerrung verantwortlich für die beobachtete Verbesserung der Gehstrecke nach 72- und 120-wöchiger Behandlung mit Elosulfase alfa ist.

Es konnten darüber hinaus keine gesicherten Vorteile der Behandlung mit Elosulfase alfa bezüglich weiterer Endpunkte gezeigt werden.

Das im Endpunkt „Änderung der Gehstrecke im 6MWT“ erreichte Ausmaß der Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit wird aufgrund der weiterhin unklaren klinischen Relevanz bzw. eingeschränkten Aussagekraft der Ergebnisse, der Unsicherheit in der Datenlage der Studien des historischen Vergleichs und der weiten Streuung der Ausgangswerte als gering bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen, ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, das Ausmaß des Zusatznutzens von Elosulfase alfa als gering einzustufen.

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 in der Bewertung des IQWiG (Auftrag G-17-08) angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich. Die aktuelle Berechnungsgrundlage entspricht derjenigen der ersten Nutzenbewertung; der geringfügige Unterschied in der Anzahl der Patienten ergibt sich aus einer geänderten Anzahl der durchschnittlichen Geburtenzahl in Deutschland.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

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 von Elosulfase alfa beträgt 2 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal pro Woche durch Infusion. Bei Patienten mit Mucopolysaccharidose vom Typ IVA wird von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 24,5 kg gemäß der MorCAP-Studie (Morquio A Clinical Assessment Program) ausgegangen. Dem ersten Beschluss zu Elosulfase alfa vom November 2014 liegt ein vorläufig berechnetes durchschnittliches Körpergewicht gemäß der MorCAP-Studie von 24,8 kg zugrunde. Aufgrund des Verwurfes besteht jedoch im Verbrauch

kein Unterschied zwischen beiden Annahmen. Die benötigte Dosis pro Patient pro Behandlungstag wurde auf Basis dieses durchschnittlichen Körpergewichts berechnet.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Elosulfase alfa | 1x wöchentlich | 52 | 1 | 52 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke je DFL ⁴ | Dosis pro Patient pro Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag | Behandlungstage pro Patient pro Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Elosulfase alfa | 5 mg | 49 mg | 10 DFL | 52 | 520 DFL ⁴ mit 5 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---|---|
| Elosulfase alfa | 959,22 € | 957,45 € [1,77 ^{5,6} €] |

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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

⁴ Durchstechflasche

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V entfällt, da dieser bei den Preisverhandlungen bereits im Listenpreis berücksichtigt wurde

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 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 5. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2018 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 6. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Dezember 2017 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 16. Januar 2018 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Januar 2018 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 31. Januar 2018 14. Februar 2018 28. Februar 2018 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |

| | | |
|--------------------------------|---------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. März 2018 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. März 2018 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken