

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 – Velmanase alfa

Vom 20. Dezember 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Velmanase alfa (Lamzede®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	10

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 Velmanase alfa ist der 1. Juli

2018. 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. Juni 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Velmanase alfa zur Behandlung der α -Mannosidose 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 1. Oktober 2018 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 G18-08) 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 Velmanase 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 Velmanase alfa (Lamzed[®]) gemäß Fachinformation

Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Velmanase alfa wie folgt bewertet:

Zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alpha-Mannosidose liegt für Velmanase alfa ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Zulassungsstudie rhLAMAN-05 und die einarmige Studie rhLAMAN-10 vor.

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

In die Studie rhLAMAN-05 wurden insgesamt 25 Patienten zwischen 6 und 35 Jahren (mittleres Alter 19 Jahre) eingeschlossen. 15 Patienten wurden im Interventionsarm über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Velmanase alfa behandelt, im Kontrollarm erhielten 10 Patienten im gleichen Zeitraum ein Placebo. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von Velmanase alfa im Vergleich zu Placebo anhand der Endpunkte „Reduktion des Serum-Oligosaccharid-Spiegels“ und „Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT (3-Minuten-Treppensteigen-Test)“. Die Studie wurde in sechs europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Schweden, Spanien) im Zeitraum September 2012 bis Mai 2014 durchgeführt. Für die Verwendung von Begleitmedikationen/-therapien gab es während der Studie keine Einschränkung. In der Studie rhLAMAN-05 wurden die Endpunkte zu Beginn, nach 26 und nach 52 Wochen erhoben. Für die Nutzenbewertung wird die Veränderung von Beginn zu 52 Wochen berücksichtigt, da Daten über einen längeren Zeitraum eine validere Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit und des Sicherheitsprofils von Velmanase alfa, insbesondere unter Berücksichtigung der chronischen Erkrankung, ermöglichen.

In die einarmige Studie rhLAMAN-10 konnten alle Patienten aus den vorangegangenen Studien zu Velmanase alfa eingeschlossen werden, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Rahmen eines Nachsorgeprogramms gemäß Vorgaben der staatlichen Behörden weiterhin unter Behandlung standen. Ausgenommen waren Patienten, die für zwei aufeinanderfolgende Wochen während des letzten Monats die Studienmedikation pausierten. In die Studie rhLAMAN-10 wurden 34 Patienten zwischen 6 und 35 Jahren (mittleres Alter 17 Jahre) eingeschlossen, aufgrund eines Studienabbruchs gingen die Daten von 33 Patienten in die Analysen ein, alle hatten eine Erhebung bei Einschluss in die Studie. Das primäre Ziel der Studie war es, den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auf die Endpunkte Serum-Oligosaccharid-Spiegel und zusätzlich auf den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit mittels 3MSCT zu untersuchen. In der Studie rhLAMAN-10 erfolgte die Messung alle 6 Monate. Die Studie sollte Langzeitdaten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 4 Jahren liefern.

Unsicherheiten der Studie rhLAMAN-10

Die Studie rhLAMAN-10 war als Verlängerungsstudie zur Erfassung von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Velmanase alfa geplant. Aufgrund der unterschiedlichen Einschlusszeiten in die Studie, lagen jedoch zu Studienende für die Mehrheit der Patienten nur Daten bis zu einer Beobachtungszeit von 12 Monaten vor. Diese Daten entsprechen weitestgehend den Daten der Patienten, die in der Studie rhLAMAN-05 über 52 Wochen mit Velmanase alfa behandelt wurden. Daten über einen längeren Behandlungszeitraum mit Velmanase alfa als 12 Monate liegen nur für Patienten aus drei Phase-I- bis Phase-IIb-Studien vor, wobei höhere Dosierungen von Velmanase alfa zu Beginn des Studienprogramms zu beachten sind. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie rhLAMAN-10 auf den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa ist aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, für die ggf. verwertbare Langzeitdaten vorliegen, entsprechend limitiert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten der einarmigen Studie rhLAMAN-10 zur Erfassung des Einflusses einer Langzeitbehandlung mit Velmanase alfa wurden mangels einer parallelen Kontrollgruppe als Veränderung zu Baseline (intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich) analysiert. Ein intraindividueller Vorher-Nachher-Vergleich weist jedoch gegenüber einem Vergleich mit einer parallelen Kontrollgruppe ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund der genannten Unsicherheiten können aus den Daten der Studie rhLAMAN-10 keine über die Ergebnisse der randomisierten, verblindeten und kontrollierten Studie rhLAMAN-05 hinausgehenden Informationen abgeleitet werden. Die Studie rhLAMAN-10 wird für die Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Serum-Oligosaccharid-Spiegel

Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde der Serum-Oligosaccharid-Spiegel erfasst. Systemische Ablagerungen von Oligosacchariden sind ursächlich für das Krankheitsbild der Alpha-Mannosidose. Allerdings stellt die Serum-Oligosaccharid-Konzentration bislang weder einen etablierten Standard für die Diagnostik bzw. Therapiesteuerung dar, noch ist der Effekt einer Veränderung der Oligosaccharid-Konzentration im Serum auf patientenrelevante Endpunkte ausreichend geklärt. Darüber hinaus fehlen für den Serum-Oligosaccharid-Spiegel Referenzwerte. Folglich kann weder die Patientenrelevanz noch die therapeutische bzw. klinische Relevanz des Serum-Oligosaccharid-Spiegels ausreichend eingeschätzt werden. Der Endpunkt wird daher als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden ergänzend dargestellt, da es sich um einen primären Endpunkt der Studie handelt.

Für den Serum-Oligosaccharid-Spiegel zeigt sich zu Woche 52 unter der Behandlung mit Velmanase alfa ein statistisch signifikanter Unterschied des Serum-Oligosaccharid-Spiegels zugunsten von Velmanase alfa gegenüber der Kontrollgruppe (Unterschied in der absoluten Änderung [95%-KI]: -3,50 [-4,37;-2,62]; $p < 0,001$).

3-Minuten-Treppensteigen-Test (3MSCT)

Der 3MSCT misst die Anzahl der Treppenstufen, die eine Person innerhalb von drei Minuten ersteigen kann. Es liegt kein etablierter Standard zur Durchführung des Tests vor. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren dargelegt, dass eine interne Standardisierung stattgefunden habe, allerdings wurden keine entsprechenden schriftlichen Ausführungsvorgaben vorgelegt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

FVC und FEV1

Die respiratorische Funktion wurde mit unterschiedlichen Parametern gemessen. Die Forcierte Vitalkapazität (FVC) erfasst das Lungenvolumen zwischen maximaler Ein- und Ausatmung, die Einsekundenkapazität (FEV1) erfasst das Volumen, das bei forcierter Ausatmung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird. Die Durchführung erfolgte anhand der Standards der American Thoracic Society und der European Respiratory Society.

Obgleich die Lungenfunktion bei Patienten mit Alpha-Mannosidose beeinträchtigt sein kann, bleibt die Patientenrelevanz und die klinische Relevanz der Endpunkte FVC und FEV1 unklar. Die Lungenfunktionsparameter werden daher nur ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Gehfähigkeit wurde mittels des 6MWT erhoben und in Übereinstimmung mit dem etablierten Standard der American Thoracic Society (ATS) durchgeführt. Der Test misst die Strecke in Metern, die innerhalb von sechs Minuten auf einem harten, flachen Untergrund zurückgelegt werden kann. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen

patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, (BOT-2)

Der BOT-2 ist ein Maß für grob- und feinmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren. Er setzt sich aus vier Subskalen (Feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination, sowie Kraft und Geschicklichkeit) mit jeweils zwei Untertests zusammen, die jeweils unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Der Test wird als Punktwert je Subskala sowie als Gesamtwert abgebildet. Alternativ zur Subskala Kraft und Geschicklichkeit wurde in beiden Studien aufgrund der motorischen Beeinträchtigungen der Studienpopulation nur der Untertest Schnelligkeit & Geschicklichkeit erhoben und ein modifizierter Gesamtwert errechnet.

Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 4 und 21 Jahren. Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Beurteilung einer Veränderung ist wegen fehlender Nachweise zur Änderungssensitivität und entsprechend fehlender Schwellenwerte für klinisch relevante Veränderungen des Instrumentes begrenzt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hörleistung mittels Reintonaudiometrie

Die Reintonaudiometrie wurde bei allen Studienteilnehmern zur Messung des Hörvermögens durchgeführt. Das Instrument gilt als standardisiert, valide und reliabel. Verbesserungen des Hörvermögens werden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Beurteilung einer Veränderung ist wegen fehlender Schwellenwerte für klinisch relevante Veränderungen des Instrumentes begrenzt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Der CHAQ ist ein Instrument zur Erfassung des krankheitsspezifischen Funktionsstatus bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen einem und 19 Jahren mit juveniler rheumatoider Arthritis (JRA). Das als Fragebogen konstruierte Instrument kann durch die Kinder selbst oder andere Personen (wie Eltern) ausgefüllt werden. Er besteht aus einem Beeinträchtigungsindex sowie einer VAS „Schmerzen“ und einer VAS „Allgemeines Wohlbefinden“.

Es liegt keine Validierung des CHAQ bei Patienten mit Alpha-Mannosidose vor, der Test wurde jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit JRA validiert. Aufgrund der Ähnlichkeit in den motorischen Einschränkungen und Gelenkbeschwerden, erscheint die Verwendung des Instruments in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation gerechtfertigt. Fraglich bleibt, ob die kognitiven Einschränkungen, die bei Patienten mit Alpha-Mannosidose auftreten, Einfluss auf die Anwendung und die Ergebnisse des CHAQ haben. Selbst eingeschätzte Verbesserungen des Funktionsstatus über die VAS werden als patientenrelevant eingeschätzt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

EQ-5D-5L/ VAS

Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level-Questionnaire (EQ-5D-5L) besteht aus einem Index und einer visuellen Analogskala (VAS) zur Erfassung des Gesundheitszustandes.

Der Berechnung des Index liegen Gewichte zugrunde, die durch Erhebungen anhand der Allgemeinbevölkerung gewonnen wurden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die vorliegende Indikation ist nicht gegeben. Aus diesem Grund wird der Index-Wert nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L, auf der vom Patienten selbst die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet wird, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Zur Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei allen Studienteilnehmern unter Velmanase alfa (n = 15, 100%) und bei fast allen Studienteilnehmern im Placeboarm (n = 9, 90%) auf. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse traten unter Velmanase alfa bei 33% (n= 5) der Patienten und unter Placebo bei keinem Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode oder zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten in der Studie rhLAMAN-05 nicht auf.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Aus der Studie rhLAMAN-05 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu den Nebenwirkungen. Unter der Behandlung mit Velmanase alfa zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels gegenüber der Kontrollgruppe. Da die Auswirkung dieser Veränderung auf patientenrelevante Endpunkte bzw. die klinische Relevanz des Endpunktes nicht ausreichend eingeschätzt werden kann, kann das Ergebnis jedoch nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zeigen nach Ende der Studiendauer (12 Monate) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Velmanase alfa und Placebo.

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Velmanase 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. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

Fazit (Zusammenfassung):

Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie rhLAMAN-05 herangezogen. Da die Daten der einarmigen Studie rhLAMAN-10 keine über die Ergebnisse der Studie rhLAMAN-05 hinausgehenden Informationen (zum Beispiel zum Langzeitverlauf) erbringen und zudem mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet sind, werden sie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Aus der Studie rhLAMAN-05 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu den Nebenwirkungen vor. Die Verbesserung des Serum-Oligosaccharid-Spiegels durch Velmanase alfa gegenüber der Kontrollgruppe kann aufgrund der unklaren Patientenrelevanz bzw. klinischen Relevanz für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht herangezogen werden. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zeigen nach Ende der Studiendauer (12 Monate) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Velmanase alfa und der Kontrollgruppe.

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Velmanase 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. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

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 pharmazeutische Unternehmer zieht für die Schätzung der Prävalenz der Alpha-Mannosidose zum einen die Orphanet Report Series von 2018 und zum anderen eine Publikation der US-amerikanischen National Organization for Rare Disorders heran. Die zugrunde gelegten Daten sind jedoch mit Unsicherheiten verbunden, da Angaben zur Prävalenz der Alpha-Mannosidose in Deutschland und Angaben über die eingeschlossenen Studien, deren Methodik sowie deren Veröffentlichungszeitraum fehlen. Die Schätzung zum Umfang der Zielpopulation bezieht sich darüber hinaus auf eine Patientenpopulation aller Schweregrade, so dass von einer Überschätzung des Umfangs der Zielpopulation in unbekannter Größenordnung auszugehen ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Velmanase alfa soll von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung mit der Versorgung von Patienten mit Alpha-Mannosidose oder mit der Anwendung anderer Enzymersatztherapien zur Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten verfügen. Velmanase alfa soll durch medizinisches Fachpersonal verabreicht werden, das Enzymersatz-therapien und medizinische Notfälle bewältigen kann.

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Velmanase alfa	kontinuierlich, 1 x wöchentlich	52	1	52

Verbrauch:

Die Dosierung von Velmanase alfa erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) in mg pro kg KG. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)². Von der Zulassung von Velmanase alfa sind neben erwachsenen auch pädiatrische Patienten umfasst. Die Jahrestherapiekosten für Velmanase alfa zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten wird durch eine Spanne unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts von Patienten < 1 Jahr (7,6 kg) als untere Spanne und eines durchschnittlichen Körpergewichts von Patienten 17 bis unter 18 Jahre (67 kg) als obere Spanne umgesetzt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Velmanase alfa	1 mg/kg KG	Erwachsene 77 mg	8 x 10 mg	52	416 DFL à 10 mg
		Kinder und Jugendliche 7,6 – 67 mg	1 x 10 mg – 7 x 10 mg	52	52 - 364 DFL à 10 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 31.10.2018)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Velmanase alfa	10 DFL à 10 mg/ 5ml	19.008,48 €	1,77 €	1.085,00 €	17.921,71 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 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 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 29. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Velmanase alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2018 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 22. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 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 11. Dezember 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. November 2018 28. November 2018 5. Dezember 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken