



## **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 Vestronidase alfa**

Vom 22. März 2019

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vestronidase alfa (Mepsevii®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens.....	3
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs

Vestronidase alfa ist der 1. Oktober 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. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Vestronidase alfa zur Behandlung der Mukopolysaccharidose Typ VII 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. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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

Mepsevii ist indiziert für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly- Syndrom).

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vestronidase alfa wie folgt bewertet:

Zur Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen bei Patienten mit Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly- Syndrom) liegt für Vestronidase alfa ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

---

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

## **Begründung:**

Für die Nutzenbewertung wurden Daten der pivotalen, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase III Studie UX003-CL301, sowie Daten der nicht-kontrollierten Studien UX003-CL201, UX003-CL202 und UX003-CL203 vorgelegt.

### Beschreibung der Studien

#### *Studie UX003-CL301*

Die Studie UX003-CL301 ist eine randomisierte, placebokontrollierte Blind-Start-Crossover-Parallelgruppenstudie mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 auf 4 Behandlungsgruppen und einer Studiendauer von 48 Wochen zur Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa. Eingeschlossen wurden 12 Patienten im Alter von 5 bis einschließlich 35 Jahren, die an MPS VII leiden. Während des Untersuchungszeitraums wurden die Patienten in eine der 4 Behandlungsgruppen (n = 3) randomisiert, die unterschiedliche Behandlungssequenzen darstellen. Eine Gruppe (Gruppe A) erhielt von Beginn an Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen, während die Patienten in den weiteren drei Behandlungsgruppen (Gruppe B-D) zu unterschiedlichen Zeitpunkten vom Placebo-Arm in den Behandlungs-Arm wechselten, d.h. die Patienten in der Studie wurden mindestens 24 Wochen mit Vestronidase alfa 4,0 mg/kg i.v. alle zwei Wochen und maximal 24 Wochen mit Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war die Konzentration des uGAG-DS nach einer 24-wöchigen Behandlung im Vergleich zu Baseline. Die Studie wurde im Zeitraum Februar 2014 und Mai 2016 an 4 Studienzentren in den USA durchgeführt.

#### *Studie UX003-CL203*

Die Studie UX003-CL20 ist eine offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerierbarkeit von 4,0 mg/kg Vestronidase alfa, verabreicht alle zwei Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von bis zu 5 Jahren, die an MPS VII leiden. Die Studie bestand aus zwei Teilen: einer 48-wöchigen Behandlungsphase und einer 190-wöchigen Fortsetzungsphase. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen und wird seit Juli 2015 in den USA (weitere Studienzentren: Spanien und Portugal) durchgeführt. Es sollen bis zu 15 Patienten eingeschlossen werden, zum 2. Datenschnitt liegen Daten für 8 Patienten vor (5 Patienten bis Woche 48 und 3 Patienten bis Woche 60).

#### *Studie UX003-CL201*

Die Studie UX003-CL201 ist eine offene, einarmige Phase-I/II-Dosisfindungsstudie, in der Vestronidase alfa alle zwei Wochen in einer Dosierung von 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg und 4,0 mg/kg an insgesamt 3 Patienten mit MPS VII im Alter von 5 bis 30 Jahren verabreicht wurde. Der erste Studienteil besteht aus der initialen Behandlungsphase (bis zu 14 Wochen), der Dosisfindungsphase (8 Wochen) und der Fortsetzungsphase (bis zu 36 Wochen). Der zweite Studienteil besteht aus einer Langzeit-Extensionsphase von bis zu 168 Wochen, bei denen die Patienten Vestronidase alfa 4,0 mg/kg alle zwei Wochen erhalten haben. Die Studie wurde an 3 Studienzentren (Türkei, Spanien, UK) im Zeitraum November 2013 und Juli 2016 durchgeführt.

#### *Studie UX003-CL202*

Die Studie UX003-CL202 ist eine offene, einarmige Behandlungs- und Verlängerungsstudie der Studie UX003-CL301 mit MPS-VII-Patienten, die entweder zu Studienbeginn behandlungsnaiv waren oder mit Vestronidase alfa vorbehandelt wurden. Die Studiendauer soll bis zu 144 Wochen betragen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, der finale Studienbericht ist für das Frühjahr 2019 geplant. Im Dossier wurden für die Sicherheitsendpunkte Ergebnisse von 10 der 12 eingeschlossenen Patienten des Datenschnitts vom 12. Juni 2017 vorgelegt.

## Unsicherheiten der Studien

Die Studie UX003-CL301 weist zwar eine Randomisierung und zu Beginn eine Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals auf. Aus den Besonderheiten des hier vorliegenden Studiendesigns und der durch die Seltenheit der Erkrankung geringen Fallzahl, ergeben sich jedoch erhebliche Unsicherheiten.

Im Studiendesign war für die Behandlungsgruppen B-D nur ein Cross-over vom Placebo-Arm in den Vestronidase alfa-Arm, jedoch nicht umgekehrt vorgesehen. Dadurch kann ein möglicher Studienverlaufs-Effekt nicht klar vom Vestronidase alfa-Effekt abgegrenzt werden. Ferner wurden zu Woche 24 für den Placebo-Vergleich Daten aus Parallelgruppenvergleichen (aus den Gruppen A-C) und einem intraindividuellen Vergleich (Gruppe D) aggregiert. Diese Vermischung erschwert die Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Auch sind die Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen zum Teil nicht prä-spezifiziert (z.B. BOT-2 – Feinmotorik und Gesamtscore des PedsQL-Fatigue).

Aufgrund der per se geringen Ergebnissicherheit von offenen und einarmigen Studien, ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studien UX003-CL203, UX003-CL201 und UX003-CL202 stark eingeschränkt und mit großen Unsicherheiten behaftet.

Die Ergebnisse der einarmigen Studie UX003-CL203 wurden für die Nutzenbewertung aufgrund des Einschlusses von Patienten unter 5 Jahren und unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung trotz der bestehenden Unsicherheiten berücksichtigt.

Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl und der vergleichbaren Ein- und Ausschlusskriterien können aus den Daten der Dosisfindungsstudie UX003-CL201 keine, über die Ergebnisse der Studie UX003-CL301 hinausgehenden Informationen abgeleitet werden. Die Studie UX003-CL201 wird für die Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Die Studie UX003-CL202 wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da keine Daten zur Wirksamkeit für das Dossier vorgelegt wurden.

## **Mortalität**

Es traten keine Todesfälle auf.

## **Morbidität**

### *uGAG-Konzentration*

Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde in der Studie UX003-CL301 und der Studie UX003-CL203 die Konzentration des Glykosaminoglykan Dermatansulfat im Urin (uGAG-DS) erhoben. Neben Dermatansulfat werden auch die Glykosaminoglykane Chondroitinsulfat und Heparansulfat erfasst.

Systemische Ablagerungen von Glykosaminoglykanen in den Lysosomen der Zellen sind ursächlich für das Krankheitsbild der Mukopolysaccharidose VII. Die urinäre Konzentration von Glykosaminoglykanen ist regelhaft bei Patienten mit MPS VII erhöht und wird als klinischer Laborparameter als Teil der Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle genutzt. Darüber hinausgehend ist die Bedeutung einer Veränderung der Glykosaminoglykan-Konzentration im Urin unklar.

Für die Konzentration des uGAG-DS zeigt sich zu Woche 24 unter der Behandlung mit Vestronidase alfa ein statistisch signifikanter Unterschied in der uGAG-DS-Konzentration zugunsten von Vestronidase alfa gegenüber der Kontrollgruppe (Unterschied in der Least Square (LS)-Mittelwert Änderung [95%-KI]: -60,1 [-73,9; -46,3]  $p < 0,0001$ ).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch in der prozentualen Änderung im intraindividuellen Vergleich der uGAG-DS-Konzentration gegenüber Baseline in den Studien UX003-CL301 (LS-Mittelwert der prozentualen Änderung [95%-KI]: -64,8 [-69,7, -60,0]  $p < 0,0001$ ) und UX003-CL203 (LS-Mittelwert der prozentualen Änderung [95%-KI]: -60,9 [-71,2; -50,6]  $p < 0,0001$ )

#### *Clinical Global Impression (CGI), Patient Clinical Global Impression (P-CGI)*

Der Fragebogen Clinical Global Impression (CGI) wird angewendet, um im Rahmen von klinischen Studien einen kurzen, unabhängigen Eindruck des globalen Funktionsniveaus eines Patienten aus Sicht des behandelnden Arztes zu erfassen.

Die allgemeine Funktionsfähigkeit wurde in der Studie UX003-CL301 zusätzlich durch den Patienten bzw. die Eltern, Pfleger oder Betreuer eingeschätzt (P-CGI). Da der CGI für die Einschätzung des Funktionsniveaus durch den Arzt entwickelt wurde, bleibt jedoch unklar, inwieweit die Ergebnisse bei Anwendung durch den Patienten bzw. durch die Eltern, Pfleger oder Betreuer übertragbar sind. In Bezug auf die Operationalisierung des P-CGI in der Studie verbleiben weitere Unsicherheiten, weil nicht dargelegt wurde, dass bei Anwendung insbesondere durch Pfleger oder Betreuer eine hinreichende Nähe an die Perspektive des Patienten gewährleistet war.

Vor den Hintergrund der genannten Unsicherheiten wird der Endpunkt nur ergänzend dargestellt.

In der Studie UX003-CL203 wurde der P-CGI nicht erhoben.

#### *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.

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.

In der Studie UX003-CL301 wurden 4 Untertests des BOT-2 erfasst: „Feinmotorische Genauigkeit“, „Handgeschicklichkeit“, „Gleichgewicht“, „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vestronidase alfa im Vergleich zum Placebo für den Untertest „Feinmotorische Genauigkeit“ und kein signifikanter Unterschied für den Untertest „Handgeschicklichkeit“ (LS-Mittelwertdifferenz -0,9 [-1,5; -0,3]  $p=0,004$ ).

Für alle 4 Untertests zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline.

In der Studie UX003-CL203 wurde der Test nicht angewandt.

#### *Gesamtscore des PedsQL-Fatigue*

Der PedsQL-Fatigue ist Bestandteil des PedsQL und wurde nur in Studie UX003-CL301 eingesetzt. Für den PedsQL-Fatigue gibt es unterschiedliche Skalen für verschiedene Altersgruppen (5–7, 8–12, 13–18 und 18–25 Jahre). Falls die Patienten nicht selbst in der Lage dazu waren den Fragebogen auszufüllen, wurde ein Fragebogen zum Ausfüllen durch Eltern, Pfleger oder Betreuer eingesetzt. Reliabilität und Validität des Peds-QL werden in Validierungsstudien bestätigt. Diese liegen auch für die Einzelskala „Multidimensional

Fatigue Scale“ des Peds-QL vor, welche zur multidimensionalen Beurteilung der Fatigue genutzt wird. Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *6-Minuten-Gehtest (6MWT)*

Die Gehfähigkeit wurde mittels des 6MWT erhoben. Der Test wurde auf Grundlage des etablierten Standards 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.

Für die Studie UX003-CL301 wurden auf Grund der geringen Fallzahl keine Gruppenvergleiche Vestronidase alfa vs. Placebo, sondern intraindividuelle Vergleich zu Baseline durchgeführt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline.

In der Studie UX003-CL301 wurde zusätzlich zum 6MWT ein Zwei-Minuten-Gehstreckentest (2MWT) durchgeführt. Da aus den Daten keine über die Ergebnisse des 6MWT hinausgehenden Informationen abgeleitet werden können, wird auf die Darstellung in der Nutzenbewertung verzichtet.

In der Studie UX003-CL203 wurde der Test nicht angewandt.

#### *Sehschärfe*

Die Sehfähigkeit wurde anhand der Sehschärfe eingeschätzt, die mit Hilfe der standardisierten Snellen- oder der Patti-Pics-Sehtafel erhoben wurde. Die Snellen-Sehtafel ist eine Sehtafel zur Bestimmung der Sehschärfe bestehend aus Sehzeichen (Buchstaben) verschiedener Größe, die Patti-Pics-Sehtafel besteht aus fünf verschiedenen Optotypen verschiedener Größen. Die Patti-Pics-Sehtafel kann für Kinder ab 36 Monate verwendet werden. Die Erhebung der Sehschärfe wird als patientenrelevant erachtet

In der Studie UX003-CL301 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline.

In der Studie UX003-CL203 wurde die Sehschärfe nicht erhoben.

#### *Anthropometrischer Parameter*

Das Wachstum wurde anhand von Körpergröße und Körpergewicht gemessen. Die Analyse beschränkte sich auf männliche Patienten im Alter von  $\leq 18$  Jahren und weibliche Patienten im Alter von  $\leq 15$ . Die entsprechenden Werte der Körpergröße und des Körpergewichts wurden unter Verwendung normativer Daten mittels z-Transformation normalisiert.

Die anthropometrischen Parameter können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

In der Studie UX003-CL301 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline.

In der Studie UX003-CL203 zeigt sich bezüglich der Körpergröße kein statistisch signifikanter Unterschied nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline.

#### *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 (beispielsweise Eltern) ausgefüllt werden. Er besteht aus einem Beeinträchtigungsindex sowie einer visuellen Analogskala (VAS) „Schmerzen“ und einer VAS „Allgemeines Wohlbefinden“. Es liegt keine Validierung des CHAQ bei Patienten mit MPS VII vor.

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 MPS VII auftreten können, Einfluss auf die Anwendung und die Ergebnisse des CHAQ haben. Selbst eingeschätzte Verbesserungen des Funktionsstatus über die VAS werden als patientenrelevant eingeschätzt.

In der Studie UX003-CL301 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied nach 24-wöchiger Behandlung mit Vestronidase alfa im Vergleich zu Baseline.

In der Studie UX003-CL203 wurde der Test nicht angewandt.

#### *Multi Domain Responder Index (MDRI)*

Der Endpunkt MDRI wurde nur in der UX003-CL301-Studie erhoben. A priori waren 6 Domänen definiert (Gehstrecke: 6-Minuten-Gehwegstreckentest (6MWT), Lungenfunktion: FVC (forcierte Vitalkapazität), Schultergelenksbeweglichkeit, Sehschärfe, Feinmotorik und Grobmotorik: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Version 2 (BOT-2)). Für die Endpunkte FVC, 6MWT und Sehstärke wurde eine relevante Veränderung auf Basis von klinischen Überlegungen und Expertenbefragung festgelegt. Jede klinisch relevante Verbesserung einer Domäne um eine relevante Veränderung oder mehr mit „+1“ bewertet, jede klinisch relevante Verschlechterung mit „-1“. Jede Veränderung, die kleiner als eine relevante Veränderung war, wurde mit „0“ bewertet. Sofern ein Patient den Test einer Domäne zu einem Beobachtungszeitpunkt nicht durchführen konnte, wurde dieser fehlende Wert durch den Wert 0 ersetzt. Falls Daten zu Woche 24 nicht verfügbar waren, wurden diese mit dem Wert von Woche 32, sofern verfügbar, bzw. mit dem Wert der Woche 16 imputiert.

Der MDRI wurde durch Aufsummierung aller Domänenwerte berechnet.

Im Stellungnahmeverfahren wurden zusätzliche post-hoc Analysen zum MDRI mit den als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkten (6-Minuten-Gehfähigkeit (6MWT), Sehschärfe sowie Fein- und Grobmotorik (BOT-2)) eingereicht. Im Beschluss werden die intraindividuellen Veränderungen zu Woche 24 dargestellt. Es bestehen Zweifel, ob es sachgerecht ist, einen zusammengesetzten Endpunkt heranziehen, dessen Einzelkomponenten aufgrund des Krankheitsverlaufs mit kognitiven und/oder physischen Beeinträchtigungen bei einem relevanten Anteil der Patienten nicht erhoben werden konnte, wodurch ein hoher Anteil an fehlenden Werten einzelner Domänen zu Woche 24 resultierte. Konkrete Angaben zur Durchführung der Imputationsstrategie und dem Anteil an imputierten Werten wurden nicht gemacht. Zudem wurde die gleichmäßige Gewichtung der Einzelkomponenten nicht ausreichend begründet. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der oben beschriebenen methodischen Unsicherheiten stark eingeschränkt. Der Endpunkt wird daher nicht als bewertungsrelevant eingestuft.



## Schultergelenksbeweglichkeit

Die Beweglichkeit der Schulter ist patientenrelevant, jedoch wurde die Schultergelenksbeweglichkeit passiv mit einem Goniometer (Winkelmesser) gemessen. Welches Ausmaß einer Veränderung zu einer Funktionsverbesserung führt, wurde im Dossier nicht adressiert und kann nicht beurteilt werden.

## Lebensqualität

Zur Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

## Nebenwirkungen

In der einarmigen Studie UX003-CL203 konnten UE bei 7 von 8 Patienten sowie bei jeweils 2 Patienten (25,0 %) SUE bzw. UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  beobachtet werden. Bei 3 Patienten (37,5 %) traten infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) auf, die aber nicht als SUE oder als UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  klassifiziert wurden.

In der kontrollierten Studie UX003-CL301 traten unter Vestronidase alfa Therapie numerisch mehr Ereignisse im Vergleich zur Kontrolle hinsichtlich des Auftretens von UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder von SUE auf. Die Unterschiede sind jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht statistisch auswertbar. Es zeigten sich während der Behandlung mit Vestronidase alfa vermehrt IAR als während der Placebo-Behandlung (Vestronidase alfa vs. Placebo: 66,7 vs. 22,2 %).

Es gab in beiden Studien keine UE, die zum Tode oder zum Therapieabbruch führten. Antikörper gegen die humane  $\beta$ -Glucuronidase traten bei der Mehrzahl der Patienten unter Behandlung mit Vestronidase alfa auf. Die Bedeutung der Antikörper ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. Bisher sind keine Hinweise auf eine Korrelation der Antikörperbildung mit einer Abnahme der Wirksamkeit bekannt.

Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten und der limitierten Beobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit nicht möglich.

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vestronidase alfa wurden neben der pivotalen, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase III Studie UX003-CL301 auch Daten der nicht-kontrollierten Studien UX003-CL201, UX003-CL202 und UX003-CL203 vorgelegt. Die Ergebnisse der kontrollierten Studie UX003-CL301 wurden für die Nutzenbewertung herangezogen, diese weisen jedoch insbesondere aufgrund der durch die Seltenheit der Erkrankung bedingten nur geringen Fallzahl aber auch aufgrund des Studiendesigns erhebliche Unsicherheiten auf. Ferner wurde die Studie UX003-CL203 berücksichtigt, die als einzige nicht-kontrollierte Studie Patienten unter 5 Jahren eingeschlossen hat. Die weiteren einarmigen Studien werden aufgrund der sehr geringen Patientenzahl bzw. fehlender Wirksamkeitsdaten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Aus den Studien ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Für die Endpunktkategorie Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten, da keine Todesfälle auftraten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im BOT-2 Untertest „Feinmotorische Genauigkeit“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Vestronidase alfa im Vergleich zu Placebo. Für den Morbiditätspunkt Konzentration des Glykosaminoglykan Dermatansulfat im Urin

(uGAG-DS) zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Vestronidase alfa gegenüber der Kontrollgruppe und gegenüber dem Baseline-Wert nach 24 Wochen. Der Laborparameter hat klinische Relevanz bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung, die darüber hinausgehende Bedeutung einer Veränderung der Glykosaminoglykan-Konzentration im Urin ist jedoch unklar. Für die Endpunktkategorie Morbidität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussage zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Angesichts der kleinen Patientenzahl und der kurzen Beobachtungsdauer ist eine Beurteilung des Sicherheitsprofils nicht möglich, so dass sich keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen bei Patienten mit Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly- Syndrom) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Vestronidase alfa fest.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vestronidase alfa wurden neben der pivotalen, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase III Studie UX003-CL301 auch Daten der nicht-kontrollierten Studien UX003-CL201, UX003-CL202 und UX003-CL203 vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der kontrollierten Studie UX003-CL301 und der Studie UX003-CL203 berücksichtigt, die als einzige nicht-kontrollierte Studie Patienten unter 5 Jahren eingeschlossen hat. In der Kategorie Morbidität zeigt sich für den primären Endpunkt „Konzentration des Glykosaminoglykan Dermatansulfat im Urin (uGAG-DS)“, der eine klinische Relevanz bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung hat, dessen darüber hinausgehende Bedeutung jedoch unklar ist, eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Vestronidase alfa. Im BOT-2 Untertest „Feinmotorische Genauigkeit“ zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Vestronidasa alfa im Vergleich zu Placebo. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Vor diesem Hintergrund und angesichts großer Unsicherheiten bezüglich des Studiendesigns bei gleichzeitig limitierter Datenlage, lassen die Ergebnisse der genannten Morbiditätsendpunkte keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vestronidase alfa zu. Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für die Behandlung nicht-neurologischer Krankheitsanzeichen bei Patienten mit Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly- Syndrom) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Vestronidase alfa fest.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation anhand einer geschätzten Prävalenz, die er aus der Inzidenz und dem medianen Überleben berechnet. Die Berechnung der Spanne der absoluten Anzahl der von MPS VII betroffenen Patienten in Deutschland anhand eines internationalen Surveys von Montaña et al. (2016) und einer schriftlichen Auskunft der Gesellschaft für Mukopoly-

saccharidosen e. V aus dem Jahr 2018 ist jedoch aufgrund nicht nachvollziehbarer Rückschlüsse fraglich. Auf Basis einer retrospektiven epidemiologischen Studie von Bähler et al. (2005), die sich auch auf Daten der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V. stützt, erscheint die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Obergrenze zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt.

### 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 Mepsevii® (Wirkstoff: Vestronidase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information_de.pdf)

Die Behandlung mit Vestronidase alfa soll von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ VII oder anderen erblichen Stoffwechselstörungen verfügen. Die Gabe von Vestronidase alfa soll durch eine entsprechend geschulte medizinische Fachkraft erfolgen, die in der Lage ist, medizinische Notfälle zu behandeln.

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. März 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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				
Vestronidase alfa	kontinuierlich, alle 2 Wochen	26	1	26

### Verbrauch:

Die Dosierung von Vestronidase 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)<sup>2</sup>. Von der Zulassung von Vestronidase alfa sind neben erwachsenen auch pädiatrische Patienten umfasst. Der Verbrauch von Vestronidase 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					
Vestronidase alfa	4 mg/kg KG	Erwachsene 308 mg	31 x 10 mg	26	806 DFL à 10 mg
		Kinder und Jugendliche 30,4 – 268 mg	4 x 10 mg – 27 x 10 mg	26	104 – 702 DFL à 10 mg
DFL: Durchstechflaschen					

### Kosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vestronidase alfa	1 DFL à 10 mg/ 5ml	2.509,33 €	1,77 €	142,73 €	2.364,83 €
DFL: Durchstechflaschen					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

### 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 Kosten 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.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

### **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. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vestronidase alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 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. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken