

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pegvaliase

Vom 19. Dezember 2019

Inhalt

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

2019. 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 28. Juni 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pegvaliase zur Behandlung der Phenylketonurie 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 2019 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 G19-12) 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 Pegvaliase 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 Pegvaliase (Palynziq®) gemäß Fachinformation

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pegvaliase wie folgt bewertet:

Für Patienten ab 16 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l) liegt für Pegvaliase ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die beiden Zulassungsstudien 165-301 und 165-302 vor.

Bei der Studie 165-301 handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, in der verschiedene Dosierungen des Wirkstoffs Pegvaliase während einer Induktions-, einer Titrations- und einer Erhaltungsphase miteinander verglichen wurden. Insgesamt wurden 261 Patienten mit Phenylketonurie auf zwei Interventionsarme - Pegvaliase in einer Zieldosierung von 20 mg/Tag oder einer Zieldosierung von 40 mg/Tag - randomisiert.

Die Gesamtdauer der Studie betrug zwischen 26 und 36 Wochen. Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten in die Studie 165-302 aufgenommen werden. Sofern die Patienten durch einen schnellen Abfall geringe Phenylalanin-Level erreichten und die Zieldosierung für mindestens 2 Wochen erhalten hatten, wurden sie nach Ermessen des Studienpersonals und der medizinischen Monitore auch vor Vollendung von 26 Wochen in die Studie 165-302 eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit von Pegvaliase, weitere Endpunkte umfassten die Phenylalanin (Phe)-Konzentration im Blut oder die Proteineinnahme aus natürlichen und medizinischen Lebensmitteln. Die Studie 165-301 wurde im Zeitraum Mai 2013 und Ende 2015 in den USA durchgeführt.

Bei der Studie 165-302 handelt es sich um eine Studie der Phase III, die sich aus vier verschiedenen Studienabschnitten zusammensetzt. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor eine von mehreren Studien zu Pegvaliase abgeschlossen hatten. Der Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten nahm zuvor an der Studie 165-301 teil (n = 203; 94,4 %), die anderen Patienten nahmen zuvor an einer der Phase-II-Studien teil.

Im Studienabschnitt 1 erhielten die Patienten (n= 164) bis zu 13 Wochen Pegvaliase ohne Verblindung in der gleichen Dosierung (20 bzw. 40 mg/Tag), die sie während der vorangegangenen Studie erhalten hatten.

Gemäß einem Amendement zum Studienprotokoll sollten in den Studienabschnitt 2 nur Patienten eingeschlossen werden, bei denen seit Baseline-Untersuchung der Vorläuferstudie eine mindestens 20%ige Reduktion der Phe-Konzentration vorlag (9 Patienten wurden vor dem Amendement eingeschlossen und erfüllen dieses Kriterium nicht). Falls eine solche Reduktion nach 13 Wochen nicht eingetreten war, gingen die Patienten direkt in den Studienabschnitt 4 über.

Im Studienabschnitt 2 erhielten die Patienten (n= 95) während einer Dauer von 8 Wochen entsprechend der Randomisierung entweder Pegvaliase oder Placebo. Studienteilnehmende, die in Studienabschnitt 1 Pegvaliase in einer Dosierung von 20 mg/Tag erhalten haben, wurden 2:1 auf 20 mg/Tag Pegvaliase oder ein entsprechendes Placebo („low dose Placebo“) randomisiert. Studienteilnehmende, die in Studienabschnitt 1 Pegvaliase in einer Dosierung von 40 mg/Tag erhalten haben, wurden 2:1 auf 40 mg/Tag Pegvaliase oder ein entsprechendes Placebo („high dose Placebo“) randomisiert.

Im Studienabschnitt 3 erhielten die Patienten (n= 89) über 5 Wochen Pegvaliase in der gleichen Dosierung, die sie in Studienabschnitt 1 erhalten haben, in der Woche 6 wurde keine Studienmedikation verabreicht. In Woche 1 und 6 wurden pharmakokinetische und -dynamische Untersuchungen durchgeführt.

Im Studienabschnitt 4 erhalten alle Patienten (n= 202) in einer offenen Langzeitextension von bis zu 274 Wochen Pegvaliase.

Die Studie wird seit Juli 2013 in den USA durchgeführt. Der Studienabschnitt 4 ist noch nicht beendet.

Bei dem Studienabschnitt 4 handelt es sich um eine einarmige Langzeitextension ohne Kontrollarm. Der pharmazeutische Unternehmer zieht Daten aus einem produktbezogenen Register heran, um ausschließlich für die Phe-Konzentration im Blut einen historischen Vergleich durchzuführen. Da die Registerdaten nur einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit den Daten zur Phe-Konzentration im Blut erlauben und mit großen Unsicherheiten behaftet sind, werden die Daten des Registers für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen erhoben.

In Studie 165-301 ist ein Todesfall aufgetreten, für den kein Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation besteht. Der Studienteilnehmer starb durch einen Stromschlag.

Im Verlauf der Studie 165-302 wurde kein Todesfall festgestellt.

Aus den Daten zur Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Morbidität

Phenylalaninkonzentration (Phe-Konzentration) im Blut

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich bei der Phe-Konzentration im Blut um einen klinisch relevanten Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. In aktuellen Leitlinien² wird eine dauerhafte Behandlung (Diät und ggf. Sapropterin) bei Patienten mit Phenylketonurie und einer (unbehandelten) Phe-Konzentration im Blut von $>600 \mu\text{mol/L}$ bzw. von $>360 \mu\text{mol/L}$ (insbesondere bei Kindern bis 12 Jahre und bei Schwangeren) empfohlen. Auch unter Berücksichtigung der patientenindividuell variablen klinischen Ausprägung und der limitierten Evidenz für den Grenzwert bei erwachsenen Patienten, stellt die Senkung der Phe-Konzentration im Blut unterhalb der Grenzwerte im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisches Ziel bei der Behandlung von Patienten mit Phenylketonurie dar. Darüber hinausgehend ist die Bedeutung einer bestimmten Veränderung der Phe-Konzentration im Blut auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik jedoch unklar.

In der Studie 165-301 verringert sich die Phe-Konzentration im Blut nach Woche 20 im Vergleich zu Baseline im Mittel um $403,7 \mu\text{mol/l}$ auf einen Mittelwert von $807,5 \mu\text{mol/l}$. Ab Woche 24 liegt der Anteil an Patienten, für die Angaben zur Phenylkonzentration vorliegen, bei weniger als 70 % der Studienpopulation. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

In der Studie 165-302 ist die mittlere Phe-Konzentration im Blut während des 8-wöchigen Absetzversuches in Studienabschnitt 2 bei Verabreichung der jeweiligen Dosis von Pegvaliase statistisch signifikant geringer angestiegen als bei Verabreichung des jeweiligen Placebos, sowohl für die niedrige Dosierung von 20 mg/Tag, als auch für die höhere Dosierung von 40 mg/Tag.

Die Daten zur mittleren Phe-Konzentration im Blut des Studienabschnitts 4 (nicht-kontrollierte Langzeitextension) der Studie 165-302 werden nicht dargestellt, da die berechnete Rücklaufquote zu allen Messzeitpunkten während des Studienabschnitts 4 der

2 z.B. Van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(9):743-756.

Studie 165-302 bei < 70 % liegt. Zur Berechnung der Rücklaufquote wurden alle Patienten, für die zu Baseline in Studie 165-301 oder in einer der Phase-2-Studien die Phe-Konzentration im Blut erhoben werden sollte und die grundsätzlich für einen Einschluss in Studie 165-302 infrage kamen, herangezogen.

Natürliche Proteinzufuhr

Die langfristige Einhaltung einer strengen Phenylalanin-beschränkten Diät unter Aufnahme synthetischer Aminosäuremischungen (um einer Unterernährung vorzubeugen) stellt derzeit die tragende Säule der Therapie der Phenylketonurie dar. Die Senkung der Phenylalaninwerte unterhalb der Grenzwerte bei gleichzeitiger normalisierter natürlicher Proteinzufuhr kann daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel angesehen werden.

Die Operationalisierung des Endpunkts „natürliche Proteinzufuhr“ innerhalb der Studien 165-301 und 165-302 lässt keine Aussage darüber zu, ob Pegvaliase eine normale bzw. verbesserte natürliche Proteinzufuhr bei gleichzeitiger Senkung der Phe-Konzentration im Blut ermöglicht. Gemäß Studienprotokoll sollte die jeweilige Proteinaufnahme der Patienten während der gesamten Studiendauer möglichst beibehalten werden. Dies galt als erfüllt, wenn sich die Proteinaufnahme sowohl aus natürlichen als auch medizinischen Nahrungsquellen um weniger als 10 % änderte. Eine Änderung der Proteinaufnahme war nur vorgesehen, sofern die Phe-Konzentration im Blut auf 30 µmol/l oder niedriger sank. Darüber hinaus sollte eine Änderung (Erhöhung) der Zufuhr von natürlichem Protein nur dann erfolgen, wenn der entsprechende Patient bisher weniger oder weniger als das Doppelte als die gemäß RDA („recommended dietary allowance“) empfohlene Menge an natürlichem Protein zu sich genommen hat.

Es konnten keine Angaben zur Anzahl der Patienten, bei denen innerhalb der Studie 165-301 und 165-302 aufgrund eines geringen Phenylalaninwerts im Blut (≤ 30 µmol/l) eine Anpassung der Proteinzufuhr vorgenommen wurde, identifiziert werden.

Die Daten des Endpunktes „natürliche Proteinzufuhr“ werden aufgrund der fehlenden Aussagekraft in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

PKU-POMS

Der PKU-POMS basiert auf dem Instrument „Profile of Mood States“ (POMS) und wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unter Beteiligung von Betroffenen zur Beurteilung von Stimmungsschwankungen bei Erwachsenen mit PKU entwickelt. Der Fragebogen besteht aus 20 Adjektiven, die den sechs Subskalen Angst, Depression, Wut, Aktivität, Müdigkeit und Verwirrung zugeordnet sind.

Der PKU-POMS-TMD (Total Mood Disturbance) umfasst einen Score-Bereich von -12 (bestmöglicher Wert) bis 58 Punkten (schlechtmöglicher Wert) und die Verwirrtheitssubskala einen Bereich von 0–12 Punkten, wobei ein Wert von 0 keiner Verwirrtheit und ein Wert von 12 großer Verwirrtheit entsprechen.

Die Daten des PKU-POMS sind mit Unsicherheiten behaftet, da die Ergebnisse der Studie 165-301 gleichzeitig zur Entwicklung und Validierung des PKU-POMS herangezogen wurden. Darüber hinaus wurde in beiden Studien kein separater Item-reduzierter PKU-POMS Fragebogen, sondern der gesamte POMS-Fragebogen eingesetzt und eine Teilmenge der beantworteten Items für die Ermittlung des PKU-POMS genutzt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der oben beschriebenen methodischen Unsicherheiten stark eingeschränkt. Der Endpunkt wird daher nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

ADHD-RS-IV

Der ADHD-RS-IV (attention deficit/hyperactivity disorder rating scale) ist ein Instrument zur Fremdbeurteilung von Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssymptomen, das primär zur Diagnose von ADHS bei Kindern und Jugendlichen entwickelt wurde. Das Instrument umfasst die Subskalen Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität. Beide Subskalen enthalten jeweils 9 Items, die auf einer 4-Punkte-Likert-Skala bewertet werden (0 = nie oder selten / 1 = manchmal / 2 = oftmals / 3 = sehr häufig). Die Subskalen können Werte im Bereich von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 27 (größtmögliche Beeinträchtigung) annehmen.

Untersuchungen der psychometrischen Eigenschaften des ADHD-RS-IV liegen nur für Kinder mit PKU vor, Untersuchungen mit erwachsenen Patienten mit PKU konnten nicht identifiziert werden. Darüber hinaus ist auf Basis der vorhandenen Baseline-Charakteristika der Studie 165-301 nicht ersichtlich, dass die Patienten der Studien nicht in der Lage gewesen wären, eine Selbsteinschätzung durchzuführen. Da der ADHD auch in einer Version zur Selbsteinschätzung existiert, bleibt unklar, warum in den Studien die Fremdbeurteilungsversion des ADHD eingesetzt wurde.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der oben beschriebenen methodischen Unsicherheiten stark eingeschränkt. Der Endpunkt wird daher nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Aus den Daten zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

Nebenwirkungen

In den Studien 165-301 und 165-302 erlitten fast alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis (UE).

In der Studie 165-301 hatten 29 Patienten (11,1 %) ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Die häufigsten dieser UE bezogen auf Preferred Term waren „Anaphylaktische Reaktionen“ (n = 6; 2,3 %) und „Arthralgie“ (n = 6; 2,3 %). Alle anderen Ereignisse führten bei weniger als 2 % der Studienpopulation zum Abbruch der Studienmedikation. Darüber hinaus trat bei 39 Patienten (14,9 %) mindestens ein UE des Schweregrades 3 oder höher auf. Erkrankungen des Immunsystems mit Schweregrad 3 oder höher traten in Studie 165-301 bei 16 Patienten (6,1 %) auf. Kein anderes UE vom Schweregrad ≥ 3 trat gemäß Systemorganklasse oder Preferred Term bei mehr als 5 % der Patienten auf.

In Studie 165-301 trat bei 26 Patienten (10,0 %) mindestens ein SUE auf. SUE im Bereich Erkrankungen des Immunsystems traten bei 14 Patienten (5,4 %) auf. Kein anderes SUE trat gemäß Systemorganklasse und Preferred Term bei mehr als 5 % der Patienten auf.

In der Studie 165-302 erlitten 12 Studienteilnehmende (5,6 %) ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Eine Zuordnung zu einem Preferred Term ist hier jedoch nicht möglich. Darüber hinaus trat bei 30 Patienten (14,0 %) mindestens ein UE des Schweregrades 3 oder höher auf. Kein UE vom Schweregrad ≥ 3 trat gemäß Systemorganklasse oder Preferred Term bei mehr als 5 % der Patienten auf.

In Studie 165-302 trat bei 26 Patienten (12,1 %) mindestens ein SUE auf. SUE im Bereich psychiatrische Erkrankungen traten bei 2 Patienten (6,3 %) auf, die während Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 mit 40 mg/Tag Pegvaliase behandelt wurden. Kein anderes SUE trat gemäß Systemorganklasse und Preferred Term bei mehr als 5 % der Patienten auf.

Anaphylaxien gemäß NIAID/FAAN-Kriterien³ (definiert als UE von besonderem Interesse) traten in Studie 165-301 bei 18 Patienten (6,9 %) und in Studie 165-302 bei 11 Patienten (5,1 %) auf. Nur bei 4 Patienten (1,5 %) in Studie 165-301 erfüllten diese Ereignisse die Kriterien gemäß Brown für ein schweres Ereignis.

Da ein Großteil der Patienten aus Studie 165-301 anschließend an Studie 165-302 teilnahm, können Patienten, die in Studie 165-302 ein UE erlitten, auch bereits in Studie 165-301 ein UE erlitten haben. Die Anzahl an Patienten, auf die dies zutrifft, ist unklar.

Für die Vergleiche während Studienabschnitt 2 (20 mg/Tag Pegvaliase vs. „low dose Placebo“; 40 mg/Tag Pegvaliase vs. „high dose Placebo“) der Studie 165-302 wurden keine Effektschätzer und p-Werte vorgelegt.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Gesamtbewertung

Zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit Phenylketonurie (PKU), deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 $\mu\text{mol/l}$), liegen auf Basis der pivotalen Zulassungsstudien 165-301 und 165-302 Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen vor.

Aus den Daten zur Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie der Morbidität konnte eine statistisch signifikante Veränderung der Phe-Konzentration im Blut zugunsten einer Behandlung mit Pegvaliase gegenüber Placebo nach 8 Wochen und eine Reduktion der Phe-Konzentration im Blut gegenüber Baseline über einen Zeitraum von 20 Wochen gezeigt werden. Der Laborparameter hat eine klinische Relevanz bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung, die darüber hinausgehende Bedeutung einer bestimmten Veränderung der Phe-Konzentration im Blut auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik ist jedoch unklar.

Für die Endpunktkategorie Morbidität lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine Daten vor.

³ The National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Food Allergy and Anaphylaxis Network

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Zusammenfassend werden die vorliegenden Ergebnisse in der Gesamtschau in ihrem Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie 165-301 und der Studie 165-302 (ausgenommen Studienabschnitt 2) handelt es sich um Studien ohne Kontrollarm, so dass von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Verwertbare indirekte Vergleiche liegen nicht vor.

Die Daten des Studienabschnitts 2 sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und lassen die Übertragbarkeit auf die klinische Praxis zweifelhaft erscheinen. Eine Studiendauer von 8 Wochen ist zu kurz, um aussagekräftige vergleichende Daten bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegvaliase gegenüber Placebo zu erhalten. Darüber hinaus wurden im Studienabschnitt 2 größtenteils Patienten eingeschlossen, die eine Reduktion der Phe-Konzentration um $\geq 20\%$ im Vergleich zu Baseline der Vorläuferstudie aufwiesen. Entsprechend wurde im Studienabschnitt 2 eine selektive Patientenpopulation der Studienpopulation der Studie 165-302 untersucht. Zudem wurden Patienten, die Studie 165-301 abgebrochen hatten – z. B. aufgrund von UE oder auf eigenen Wunsch – nicht in Studie 165-302 und somit auch nicht in Studienabschnitt 2 eingeschlossen. Aufgrund einer fehlenden Washout-Phase bleibt auch unklar, inwieweit die vorangegangene Behandlung mit Pegvaliase auf die erhobenen Daten innerhalb der Kontrollgruppe (Placebo) zu Carryover-Effekten geführt hat.

In der Gesamtschau resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Palynziq®“ mit dem Wirkstoff Pegvaliase. Pegvaliase ist zugelassen zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 $\mu\text{mol/l}$).

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die beiden Phase III Zulassungsstudien 165-301 (unkontrollierte Studie) und 165-302 vor. Die Studie 165-302 teilt sich in 4 Studienabschnitte, bei Studienabschnitt 2 handelt es sich um einen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Absetzversuch („discontinuation“).

Aus den Daten zur Mortalität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität konnte für den primären Endpunkt „Phe-Konzentration im Blut“ eine statistisch signifikante Veränderung der Phe-Konzentration im Blut zugunsten einer Behandlung mit Pegvaliase gegenüber Placebo nach 8 Wochen und eine Reduktion der Phe-Konzentration im Blut gegenüber Baseline über einen Zeitraum von 20 Wochen gezeigt werden. Der Parameter hat eine klinische Relevanz bei der Diagnose und Verlaufskontrolle der Erkrankung, die darüber hinausgehende Bedeutung einer bestimmten Veränderung der

Phe-Konzentration im Blut auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik ist jedoch unklar. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die Lebensqualität liegen für die Nutzenbewertung keine Daten vor.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Die Aussagekraft der beiden vorgelegten Studien wird als limitiert eingeordnet. Dies ist einerseits durch ein hohes Verzerrungspotenzial bei Studien ohne Kontrollarm begründet. Darüber hinaus bestehen bezüglich der Daten aus Studienabschnitt 2 der Studie 165-302 aufgrund einer nur 8-wöchigen vergleichenden Studiendauer, einer selektiven Patientenpopulation und aufgrund möglicher Carryover-Effekte aus der vorangegangenen Behandlung mit Pegvaliase erhebliche Unsicherheiten, die die Übertragbarkeit auf die klinische Praxis zweifelhaft erscheinen lassen.

In der Gesamtschau wird für Pegvaliase zur Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung 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 G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Anzahl zugrunde. Diese Anzahl wird vom IQWiG als unsicher eingeschätzt.

Zur Abschätzung der Patienten ab 16 Jahren mit Phenylketonurie in Deutschland im Jahr 2019 berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer Angaben des Statistischen Bundesamts zur Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland über die Jahre 1970 bis zur 1. Hälfte des Jahres 2003, unter der Annahme, dass Patienten, die vor 1970 geboren wurden, therapienaiv sind (das Neugeborenenenscreening wurde im Jahr 1969 eingeführt). Es ist jedoch unsicher, ob die entsprechenden erwachsenen Patienten unter der aktuellen Versorgungssituation tatsächlich nicht in Behandlung sind, so dass eine potenzielle Unterschätzung der Patientenzahl vorliegt.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anteil der in Kliniken betreuten Patienten ist aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenfalls unsicher, da der pharmazeutische Unternehmer die Schätzung aus Angaben für die USA und für die Niederlande ableitet. Unsicherheiten bestehen auch hinsichtlich der Übertragbarkeit des ermittelten Anteils von Patienten mit einer Phenylalaninkonzentration im Blut von über 600 µmol/l auf Basis von Angaben aus einer Leipziger Spezialambulanz.

Darüber hinaus erscheint der vom pharmazeutischen Unternehmer von der Zielpopulation abgezogene Anteil an mit Sapropterin behandelten Patienten mit Phenylketonurie auf Basis von Daten aus einer Routinedatenanalyse als zu hoch. Auch ist unklar, inwieweit alle mit Sapropterin behandelten Patienten eine Phenylalaninkonzentration im Blut von unter 600 µmol/l erreichen und damit nicht mehr der Zielpopulation entsprechen.

In der Gesamtschau scheint die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt.

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 Palynziq® (Wirkstoff: Pegvaliase) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Pegvaliase darf nur von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie verfügen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2019).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegvaliase	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegvaliase	20 mg – 60 mg	20 mg – 60 mg	1 – 3 x 20 mg	365	365 – 1.095 x 20 mg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreisen)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegvaliase 20 mg	10 ILO	4.960,12 €	1,77 €	280,00 €	4.678,35 €
Abkürzung: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2019

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.

Vor Beginn der Behandlung muss der Phenylalaninwert im Blut bestimmt werden. Die Überwachung des Phenylalaninwerts im Blut wird in Abständen von einem Monat empfohlen

Patienten sollen laut Fachinformation während der Behandlung mit Palynziq ständig ein Adrenalininjektionsprodukt bei sich zu tragen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Kosten pro Anwendung		Anzahl pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegvaliase	Messung des Phenylalaninwerts im Blut	Quantitative chemische oder physikalische Bestimmung GOP 32235	9,20 €	12
	Adrenalininjektionsprodukt	Epinephrin 1 Fertipen	83,61 €	Patientenindividuell unterschiedlich

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 28. Juni 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pegvaliase beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2019 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 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 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 10. Dezember 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. November 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. November 2019 3. Dezember 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken