

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 Asfotase alfa (Neubewertung eines Orphan- Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Hypophosphatasie)

Vom 2. April 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Asfotase alfa (Strensiq ®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
	2.4 Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	17

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Asfotase alfa (Strensiq®) wurde am 1. Oktober 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Strensiq® zur Behandlung von Hypophosphatasie 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.

In seiner Sitzung am 17. März 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Asfotase alfa im Anwendungsgebiet „Langzeit-Enzyersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 1. Dezember 2018 befristet. Am 1. November 2018 hat der G-BA einer Verlängerung der Befristung bis zum 1. Dezember 2019 beschlossen. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa fand ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V und ergab sich, wie auch in den Tragenden Gründen zu dem Beschluss vom 17. März 2016 und 1. November 2018 ausgeführt, zum einen aus den mit der Zulassung von Asfotase alfa verbundenen Auflagen, wie der Einrichtung eines klinischen Registers. Zum anderen hielt es der G-BA aufgrund der unzureichenden Datenlage aus unkontrollierten Studien an einem sehr kleinen Patientenkollektiv für die Bewertung des Arzneimittels im Regelungskontext des § 35a SGB V für erforderlich, über die zulassungsbezogenen Auflagen hinausgehende Maßnahmen zu treffen, die eine sachgerechte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ermöglichen sollen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 28. Juni 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 15. Oktober 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Dadurch war die Anforderung zum 1. Dezember 2019 gemäß den Beschlüssen vom 17. März 2016 und 1. November 2018 erneut Daten einzureichen nicht mehr zweckmäßig und die Befristung wurde mit dem Beschluss vom 22. November 2019 aufgehoben.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2020 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Asfotase 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Asfotase alfa (Strensiq®) gemäß Fachinformation

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

b) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

c) Kinder (> 5 Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Asfotase alfa als einziges Arzneimittel zugelassen.

zu 2. In der vorliegenden Indikation können unter anderem Heilmittel (v.a. Physio- und Ergotherapie) gemäß Heilmittelkatalog², Hilfsmittel (Orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und gegebenenfalls operative Maßnahmen angezeigt sein. Letztere werden im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem bei Behandlungen von Knochenfrakturen und anderen chirurgischen bzw. neurochirurgischen Interventionen notwendig.

zu 3. Im Anwendungsgebiet Hypophosphatasie hat der G-BA folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gefasst:

Asfotase alfa: Beschluss nach § 35a SGB V vom 17. März 2016 (Orphan Drug Status; wird mit vorliegender Beschlussfassung aufgehoben)

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Für die Behandlung von Patienten mit Hypophosphatasie liegt bis auf den Beschluss des G-BA nach § 35a SGB V vom 17. März 2016 zu Asfotase alfa keine Evidenz aus Literatur mit diesen Einschlusskriterien vor. Daher wurden ergänzende Dokumente zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgenommen, welche Empfehlungen hauptsächlich zu Asfotase alfa, aber auch weitere unterstützende Behandlungsmöglichkeiten enthalten.

Zusammenfassend gibt es bisher nur sehr limitierte Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Hypophosphatasie, da lediglich der Wirkstoff des pharmazeutischen Unternehmers Asfotase alfa im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist. Weitere Behandlungsoptionen bestehen aus einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Es können unter anderem Heilmittel (v.a. Physio- und Ergotherapie) gemäß Heilmittelkatalog², Hilfsmittel (Orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Beatmungshilfen) und gegebenenfalls operative Maßnahmen angezeigt sein. Letztere werden im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem bei Behandlungen von Knochenfrakturen und anderen chirurgischen bzw. neurochirurgischen Interventionen notwendig.

Entsprechend hat der G-BA Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

² Katalog verordnungsfähiger Heilmittel nach § 92 Absatz 6 SGB V als zweiter Teil der Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Asfotase alfa wie folgt bewertet:

a) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit einer perinatalen oder infantilen Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

Für Kleinkinder mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie liegt für Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Altersgruppe der Patienten bis einschließlich 5 Jahre mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (HPP) wurden die Studien ENB-002-08, deren weiterführende Studie ENB-003-08 und die Studie ENB-010-10, sowie die historische Kontrollstudie ENB-011-10 vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegt.

Bei der Studie ENB-002-08 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, internationale, offene Phase-II-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakologie von Asfotase alfa mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen. Eingeschlossen wurden 11 Patienten mit schwerer HPP, die zu Studienbeginn nicht älter als 36 Monate waren und bei denen sich die Erkrankung bereits vor dem 6. Lebensmonat manifestiert hat. Die Dosierung entsprach nicht über den gesamten Zeitraum der laut Fachinformation empfohlenen Dosierung von 6 mg/kg pro Woche Asfotase alfa. Bei Studienbeginn erhielten die Patienten eine einmalige i.v.-Dosis von 2 mg/kg Asfotase alfa und wurden eine Woche später mit 3 mg/kg/Woche s.c. weiterbehandelt. Nach einem Monat konnte bei mangelnder Wirksamkeit die Dosierung auf 6 mg/kg/Woche gesteigert werden. Nach 3 Monaten konnte die Dosierung entsprechend des Krankheitsverlaufs auf 6 mg/kg/Woche bzw. 9 mg/kg/Woche angepasst werden. Acht der eingeschlossenen Patienten wurden im Studienverlauf mit der laut Zulassung empfohlenen Dosierung behandelt.

Patienten, die diese Studie erfolgreich abgeschlossen hatten (n = 10), wurden in die Verlängerungsstudie ENB-003-08 eingeschlossen (ein Patient brach die Studie ENB-002-08 ab). Die Behandlungsdauer reichte von einem Tag bis 7,5 Jahre (Median 6,6 Jahre). Die Patienten wurden mit der Asfotase alfa Dosierung weiterbehandelt, die sie am Ende der Studie ENB-002-08 erhalten haben.

Die ENB-010-10-Studie ist eine einarmige, multizentrische, internationale, offene Phase-II-Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Asfotase alfa bei Säuglingen und Kindern mit HPP im Alter von fünf Jahren oder jünger. Die Symptome der HPP mussten vor Vollendung des 6. Lebensmonats aufgetreten sein (perinatale bzw. infantile HPP). In der Studie erhielten die Patienten 6 mg/kg/Woche Asfotase alfa. Nach Beendigung einer 24-wöchigen Erstbehandlung waren alle Patienten zur Weiterbehandlung in der offenen Extensionsphase geeignet. Die Behandlungsdauer reichte von 6 Tagen bis 6,1 Jahre (Median: 2,3 Jahre).

Für die Ergebnisdarstellung wurden die Daten der Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa gepoolt. In beiden Studien war der primäre Endpunkt die Veränderung des Radiographic Global Impression of Change (RGC-I) zu Woche 24. Zudem wurden Endpunkte zur Mortalität, Atemfunktion und unerwünschten Ereignissen (UE) erhoben. Einschränkungen zur Vor- oder Begleitbehandlung gab es nicht. Die Ergebnisse wurden mit Daten aus der Studie ENB-011-10 verglichen, in der der natürliche Krankheitsverlauf bei unterstützenden Behandlungsmaßnahmen untersucht wurde.

Bei der Studie ENB-011-10 handelt es sich um eine globale retrospektive, epidemiologische Studie, die auf Daten aus Krankenakten beruht. Eingeschlossen wurden insgesamt 48 Patienten mit schwerer perinataler oder infantiler Hypophosphatasie. Eine Behandlung mit Asfotase alfa zu jeglichem Zeitpunkt führte zum Studienausschluss. Die Datenextraktion umfasste Angaben zur supportiven Medikation sowie zu nicht medikamentösen Verfahren zur Behandlung der HPP. Es wurden jegliche Informationen zum Überlebensstatus sowie zu

Maßnahmen der Atmungsunterstützung gesammelt. Die Datenerhebung bezog sich primär auf die ersten 5 Lebensjahre der Patienten. Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben und verschiedenen Operationalisierungen zur Erfassung der Atemfunktion wurden keine weiteren Endpunkte untersucht. Auch UEs wurden in der Studie nicht erhoben.

Historischer Vergleich

Die gepoolten Daten der einarmigen Studien zu Asfotase alfa wurden mit den auf Krankenakten basierenden Daten einer historischen Verlaufskontrolle unter supportiven Behandlungsmaßnahmen verglichen. Generell ergibt sich durch den historischen Vergleich ein sehr hohes Verzerrungspotential. Zudem bestehen beträchtliche Limitationen in der Vergleichbarkeit der Daten aufgrund abweichender Datenerhebung bei dem Endpunkt Mortalität. Während in den einarmigen Studien zu Asfotase alfa das Gesamtüberleben ab Studienbeginn erhoben wurde, wurde dies in der historischen Kontrolle bereits ab dem Zeitpunkt der Geburt erfasst.

Dadurch besteht eine systematische Verzerrung bei den betrachteten Patienten, da gerade schwer betroffene und gegebenenfalls schwer zu behandelnde Patienten, die früh versterben, nicht in die Asfotase alfa Studien eingeschlossen wurden. So war das mediane Alter zu Studieneinschluss in den gepoolten Asfotase alfa-Studien 15 Monate. In diesem Lebensalter waren jedoch bereits ca. 65 % der Patienten in der Studie auf Basis von Krankenakten verstorben.

Die Studien wurden zudem in unterschiedlichen Zeiträumen durchgeführt, in denen sich die symptomatische Behandlung und Diagnosestellung geändert hat. Die Studien zu Asfotase alfa (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) wurden im Zeitraum 2008-2016 durchgeführt, während die Daten der Vergleichsgruppe aus Krankenakten aus dem Zeitraum von 1970 bis 2011 stammen. Der G-BA sieht es daher auch unter diesem Gesichtspunkt kritisch, dass der pharmazeutische Unternehmer keine Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat, um neuere Daten für einen historischen Vergleich zu identifizieren.

Um den Einfluss der zeitlichen Confounder Diagnosejahr und zum Lebensalter bei Studieneinschluss auf das Gesamtüberleben abzuschätzen, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bestätigten zwar den Einfluss auf das Gesamtüberleben, zeigten jedoch robuste Effekte zugunsten von Asfotase alfa gegenüber der Vergleichstherapie.

Als weitere wichtige potentielle Confounder werden der Manifestationszeitpunkt der Erkrankung (perinatal oder infantil) und der Schweregrad der Erkrankung gesehen. Diese wurden jedoch im Dossier nicht vom pharmazeutischen Unternehmer adressiert.

Auf Basis des historischen Vergleichs legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Endpunktkategorie Morbidität eine Auswertung Atemfunktion „Überleben ohne invasive Beatmung“ vor. In den einarmigen Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa wurden Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn eine invasive Beatmung erfolgte, aus den Analysen ausgeschlossen. Hingegen wurden die Ergebnisse aller Patienten, die innerhalb der ersten 5 Lebensjahre eine invasive Beatmung erhalten haben, in die Analysen der historischen Kontrolle (ENB-011-10) einbezogen. Hieraus ergibt sich eine unterschiedliche Zielsetzung. Für die Asfotase alfa Studien wird die Frage untersucht, ob Patienten, die zum Studieneinschluss noch nicht beatmet worden sind, auch unter Asfotase alfa keine Beatmung benötigen. In der Analyse der historischen Kontrolle wird jedoch dokumentiert, ob Patienten jemals innerhalb der ersten 5 Lebensjahre invasiv beatmet wurden. Das Grundrisiko in den unterschiedlichen Gruppen des Vergleichs eine invasive Beatmung zu erhalten, ist demnach unterschiedlich, sodass die vom pharmazeutischen vorgelegte vergleichende Analyse aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsgegenstände nicht für die Nutzenbewertung verwertbar ist.

Trotz der genannten methodischen Mängel und Unsicherheiten werden die gepoolten Daten der Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe mit supportiven Maßnahmen (ENB-011-10) für den Endpunkt

Mortalität unter den folgenden speziellen Umständen für die Nutzenbewertung herangezogen: Die perinatale und infantile Hypophosphatasie ist eine sehr seltene Erkrankung, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert ist und für die es bis auf Asfotase alfa keine über Best-Supportive-Care hinausgehende Behandlungsalternativen gibt. Zudem handelt es sich bei Kleinkindern mit Hypophosphatasie um eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa und Studie ENB-011-10 auf Basis von Krankenakten erhoben.

Die gepoolte Analyse von ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 im Vergleich zur historischen Kontrolle mit supportiven Maßnahmen zeigt einen statistisch signifikanten, deutlichen Überlebensvorteil für Kleinkinder, die mit Asfotase behandelt wurden (Sterblichkeit von 11,5%) im Vergleich zur historischen Kontrolle (Sterblichkeit von 72,9%).

In der Gesamtschau lässt sich trotz der oben beschriebenen methodischen Mängel aufgrund des Ausmaßes des Effektes ein Vorteil im Gesamtüberleben und damit ein Zusatznutzen ableiten. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens nicht abschätzbar.

Morbidität

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Endpunktkategorie Morbidität ausschließlich Daten aus dem historischen Vergleich zur Atemfunktion vor. Bei dem kombinierten Endpunkt „Überleben ohne invasive Beatmung“ wurden die Einzelkomponenten mechanische Beatmung (Tracheostomie oder Intubation) oder Tod erfasst. Dabei handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte.

Aufgrund der oben genannten methodischen Limitationen sind die Auswertungen zur Atemfunktion nicht verwertbar und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzen berücksichtigt werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den vorgelegten Studien nicht untersucht.

Nebenwirkungen

In der historischen Kontrollgruppe (ENB-011-10) wurden keine Nebenwirkungen erfasst. Somit liegen für diese Endpunktkategorie keine vergleichenden Analysen für die Nutzenbewertung vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care zur Behandlung von Kleinkindern mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben Daten aus zwei gepoolten einarmigen Studien (ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10) und einer historischen Kontrolle (ENB-011-10) vor. Vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, sowie der pädiatrischen Studienpopulation wurden die Daten für die Nutzenbewertung trotz des hohen Verzerrungspotentials eines historischen Vergleichs und Mängel durch die unterschiedliche Datenerhebung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zur Morbidität wurden Auswertungen vom pharmazeutischen Unternehmer zur Atemfunktion vorgelegt, doch können diese aufgrund verschiedener Datenerhebung und Operationalisierungen in der historischen Kontrolle und in den Asfotase-Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen liegen keine vergleichenden Daten vor.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher Vorteil von Asfotase alfa gegenüber BSC. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, welches sich aus dem historischen Vergleich sowie Unterschieden in der Datenerhebung ergibt. Der beobachtete Unterschied für den Endpunkt ist so groß, dass er nicht allein durch die Einwirkung von Confoundern zu erklären ist. Ein Zusatznutzen liegt vor, die Größe des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch auf der vorgelegten Datenbasis nicht abzuleiten. Der Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber BSC wird daher als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Nutzenbewertung wurde ein historischer Vergleich von zwei einarmigen, offenen Studien zu Asfotase alfa mit einer auf Krankenakten basierenden nicht-interventionellen Studie vorgelegt. Historische Vergleiche weisen grundsätzlich eine hohe Ergebnisunsicherheit auf. Zudem tragen die wesentlichen Unterschiede in der Datenerhebung zu der systematischen Verzerrung bei. Weiterhin liegen für den Vergleich von Asfotase alfa mit supportiven Maßnahmen Unterschiede bzw. Unsicherheiten insbesondere beim Alter zu Krankheitsbeginn und dem Manifestationszeitpunkt der Hypophosphatasie (perinatal vs. infantil) vor.

Insgesamt erfolgt daher eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

b) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Für Kleinkinder mit juveniler Hypophosphatasie ist der Zusatznutzen für Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie wurden keine Daten vorgelegt.

c) Kinder (> 5 Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie ist der Zusatznutzen für Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Kinder älter als 5 Jahre, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt. Die im Dossier dargestellten Studien ENB-009-10, ENB-006-09 und deren Expansionsstudie ENB-008-10, ALX-HPP-502 bzw. deren Substudie ALX-HPP-502s, die EmPATHY Studie sowie die Daten zum Register ALX-HPP-501 konnten aus verschiedenen im Folgenden dargelegten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Studie ENB-009-10 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie, in die 19 Patienten mit Hypophosphatasie im Alter von 13 bis 65 Jahre eingeschlossen wurden, bei denen sich die Krankheit infantil ($n = 4$), juvenil ($n = 14$) oder adult ($n = 1$) manifestierte. Die Patienten wurden

randomisiert entweder zwei unterschiedlichen Dosierungen von Asfotase alfa – 0,3 oder 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag – oder keiner Behandlung zugeteilt. Dosisanpassungen waren im Studienverlauf möglich. Diese offene, randomisierte Studienphase dauerte 24 Wochen. Anschließend folgte eine offene nicht kontrollierte Extensionsphase von bis zu 72 Monaten.

Die Dosierung von Asfotase alfa während der randomisierten Behandlungsphase entsprach mit 2,1 und 3,5 mg/kg Körpergewicht pro Woche in beiden Studienarmen nicht der Zulassung, so dass die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Die Zulassung beschreibt pro Woche eine Dosierung von 6 mg/kg Körpergewicht, möglich in 2 unterschiedlichen Dosierungsschemata. Erst im Verlauf der einarmigen Extensionsphase wurde die Dosierung auf die gemäß Zulassung empfohlene Menge erhöht. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms ist diese jedoch auch nicht für die Abschätzung eines Zusatznutzens gegenüber BSC geeignet.

Bei den Studien ENB-006-09 und ENB-008-10 handelt es sich um eine offene, randomisierte Dosisfindungsstudie über 24 Wochen und deren Extensionsstudie über mindestens 72 Monate. In die randomisierte Phase wurden 13 Patienten im Alter von 5 bis 12 Jahren und einem infantilem (< 6 Monate; n = 5) oder juvenilem (≥ 6 Monate bis < 18 Jahre n = 8) Krankheitsbeginn eingeschlossen, welche entweder mit einer Dosierung von 6 oder 9 mg/kg Körpergewicht pro Woche behandelt wurden. Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zur Behandlung mit supportiven Maßnahmen auf Basis von Krankenakten vor (ALX-HPP-502s) und führt einen historischen Vergleich durch. In ALX-HPP-502s wurden allerdings nur Daten von Patienten mit juveniler HPP erfasst. Das Alter der Patienten lag zwischen 5 und 15 Jahren. Die vorgelegten Daten beziehen sich ausschließlich auf radiologisch erhobene Endpunkte Rickets Severity Scale (RSS), Radiographic Global Impression of Change (RGI-C).

Für patientenrelevante Endpunkte wie dem 6-Minuten-Geh-Test und BOT-2 liegen keine vergleichenden Daten vor. Gleiches gilt für anthropometrische Parameter, die insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Die vorliegenden Auswertungen in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung, die als Addendum zur Nutzenbewertung vom IQWiG nachbewertet wurden, konnten aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Bei einigen Patienten mit HPP kommt es bei Eintritt in das Jugendalter zu einer spontanen Verbesserung (sog. Honeymoon-Phase) bezogen auf Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung, so dass die potentiellen Therapieeffekte nicht abschließend von einem natürlichen Verlauf abgegrenzt werden können.

In die derzeit noch in Deutschland laufende beobachtende Längsschnittstudie EmPATHY wurden Erwachsene eingeschlossen, bei denen die Krankheit bereits im Kindesalter aufgetreten ist. Der vorgelegte Datenschnitt liefert Auswertungen zu retrospektiv erhobenen Veränderungen unter Behandlung mit Asfotase alfa. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen sich die Daten nicht zu Ableitung des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ALX-HPP-501 ist ein indikationsbezogenes, internationales Patientenregister (derzeit n = 622), in welches Daten von Patienten mit Hypophosphatasie gesammelt werden. Der Einschluss in das Register erfolgt unabhängig vom Alter des Patienten oder dem Alter bei Krankheitsbeginn. Die Behandlung der Patienten konnte sowohl mit Asfotase alfa oder mit ausschließlich supportiven Maßnahmen erfolgen. Die Einrichtung des Registers wurde im Zuge der Zulassung unter „*exceptional circumstances*“ von der EMA gefordert, um u.a. weitere Daten zur Langzeitwirksamkeit und –sicherheit zu erhalten. Der G-BA hat sich im Rahmen der Befristung des Beschlusses der vorangegangenen Nutzenbewertung zu Asfotase alfa dieser Auflage angeschlossen und darüber hinaus für den deutschen Versorgungskontext für die Nutzenbewertung verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gefordert.

Obgleich die Einrichtung eines Registers formal umgesetzt wurde, ist eine Berücksichtigung der Registerdaten aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Abgesehen von methodischen Mängeln bei der Datenerhebung und der vorgenommenen Auswertung sind vor allem die unvollständige Datenerfassung sowie die wesentlichen Unterschiede zwischen den Patienten, die mit Asfotase alfa behandelt wurden und den Patienten, die nur supportive Maßnahmen erhielten ausschlaggebend für die Nichtberücksichtigung. Die mit Asfotase alfa behandelten Patienten wiesen eine größere Symptomlast in der Krankheitsgeschichte auf als die nach BSC behandelten Patienten. Ein Vergleich dieser Gruppen zur Ableitung des Zusatznutzens ist daher nicht sachgerecht. Zudem sind die vorgelegten vergleichenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da Daten nur von einem geringen Anteil der Patienten erfasst wurden.

Gesamtbewertung / Fazit

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Kinder älter als 5 Jahre, Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie (ENB-009-10), einer beobachtenden Längsschnittstudie (EmPATHY) und einem Patientenregister (ALX-HPP-501) vor. Des Weiteren wurden die Daten aus einer randomisierten Dosisfindungsstudie (ENB-006-09) und deren Extensionsstudie (ENB-008-10) mit einer historischen Kontrolle auf Basis von Krankenakten (ALX-HPP-502s) verglichen.

Die vorgelegten Studien konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da entweder die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte (ENB-009-10), oder kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC möglich war (EmPATHY). Für den vorgelegten historischen Vergleich lagen nur radiologische und keine patientenrelevanten Endpunkte vor. Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Auch die Registerdaten sind für die Beurteilung des Zusatznutzens nicht geeignet. Neben Mängeln in der Datenerhebung und -auswertung werden vor allem die Unterschiede in der Symptomlast zwischen Patienten, die mit Asfotase alfa oder rein symptomatisch behandelt wurden, sowie die unvollständige Datenerhebung als kritisch erachtet.

Zusammengenommen liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Asfotase alfa aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Asfotase alfa wurde als Orphan Drug unter „exceptional circumstances“ zugelassen. Asfotase alfa wird eingesetzt zur Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 3 Patientengruppen unterschieden:

a) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit perinataler oder infantiler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 6. Lebensmonat)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich vor, in dem zwei gepoolte einarmige Studie zur Behandlung mit Asfotase (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10), mit der historischen Kontrollstudie basierend auf Krankenakten zu supportiven Maßnahmen verglichen wurden (ALX-HPP-502s). Vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, sowie der pädiatrischen Studienpopulation wurden die Daten für die Nutzenbewertung trotz des hohen Verzerrungspotentials eines historischen Vergleichs und Mängel durch die unterschiedliche Datenerhebung zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher Vorteil von Asfotase alfa gegenüber BSC. Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation des Ergebnisses aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, welches sich aus dem historischen Vergleich sowie Unterschieden in der Datenerhebung ergibt. Für Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden entweder keine Daten vorgelegt oder die Daten waren nicht bewertbar (Atemfunktion).

In der Gesamtschau wird für Patientenpopulation a) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

b) Kleinkinder (≤ 5 Jahre) mit juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn ab 6. Lebensmonat)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien vor. In der Gesamtschau ist daher für Patientenpopulation b) ein Zusatznutzen nicht belegt.

c) Kinder (> 5 Jahre), Jugendliche und Erwachsene mit perinataler, infantiler oder juveniler Hypophosphatasie (Krankheitsbeginn bis 18 Jahre)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie ENB-009-10, die EmPATHY Studie sowie die Daten zum Register ALX-HPP-501 vor. Darüber hinaus wird ein historischer Vergleich auf Basis von Krankenakten (ALX-HPP-502) mit einer einarmigen Studie zu Asfotase alfa (ENB-006-09/ENB-008-10) vorgelegt.

Die Studien sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da entweder keine Vergleichsgruppe vorhanden war (EmPATHY), Asfotase alfa nicht zulassungskonform eingesetzt wurde (ENB-009-10) oder nur radiologische Endpunkte erfasst wurden (historischer Vergleich). Die Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 (BOT-2, 6-Minuten-Gehtest und anthropometrische Parameter) in Bezug auf Referenzwerte der gesunden Bevölkerung waren aufgrund der hohen Ergebnisunsicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Die Registerdaten konnten insbesondere aufgrund wesentlicher Unterschiede in den Patientencharakteristika, sowie der unvollständigen Datenerfassung nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau ist daher für Patientenpopulation c) ein Zusatznutzen nicht belegt.

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 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Der pharmazeutische Unternehmer geht von insgesamt 1074 in Deutschland lebenden Patienten aus, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Davon umfasse die Teilpopulationen der Kleinkinder, bei denen sich die Erkrankung perinatal/infantil (Patientenpopulation a) oder juvenil (Patientenpopulation b) manifestiert hat, zusammen 17 Patienten.

Für die Berechnung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Publikation von Beck et al. (2009) heran, welche deutschlandsspezifische Daten zur Inzidenz der Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter beinhaltet. Mithilfe eines Modells berechnet er unter Verwendung der demografischen Daten des Statistischen Bundesamtes (Geburtskohorten von 1946 bis 2015) und den periodischen Sterbetafeln für Deutschland (2013 / 2015) die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Auf diese Weise berechnet er 1225 Patienten in Deutschland, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,7 % ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 1074 (462 bis 2252) Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die Zahl ist tendenziell überschätzt, da die allgemeinen Sterblichkeitsraten verwendet wurden und die krankheitsspezifischen Sterblichkeitsraten höher sind als die allgemeinen.

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 Strensiq® (Wirkstoff: Asfotase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Asfotase alfa soll von einem in der Therapie von Patienten mit Stoffwechsel- oder Knochenerkrankungen erfahrenen Arzt erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „exceptional circumstances“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA prüft sämtliche neuen Informationen, die verfügbar gemacht werden, und wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung ist Patienten und Betreuungspersonen vorgeschriebenes Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen, um eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik von Asfotase alfa zu geben und um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen. Das Schulungsmaterial soll folgende Informationen enthalten: Packungsbeilage, Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten, Anleitung zur Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: Kinder unter einem Jahr 7,6 kg, 5 Jahre 20,8 kg, 6 Jahre 23,6 kg, Erwachsene 77,0 kg).³

Die Therapiekosten für Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a) + b) + c)				
Asfotase alfa	3 - 6 x innerhalb von 7 Tagen	156,4 - 312,9	1	156,4 - 312,9
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) + b) + c)				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2013, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a) + b)					
Asfotase alfa	<u>< 1 Jahr:</u> 2 mg/kg = 15,2 mg -	15,2 mg	1 x 18 mg	156,4 -	156,4 x 18 mg
	1 mg/kg = 7,6 mg	7,6 mg	1 x 18 mg	312,9	312,9 x 18 mg
	<u>5 Jahre:</u> 2 mg/kg = 41,6 mg -	41,6 mg	1 x 40 mg + 1 x 18 mg -	156,4-	156,4 x 40 mg + 156,4 x 18 mg
	1 mg/kg = 20,8 mg	20,8 mg	1 x 28 mg	312,9	312,9 x 28 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Patientenpopulation c)					
Asfotase alfa	<u>6 Jahre:</u> 2 mg/kg = 47,2 mg -	47,2 mg -	1 x 40 mg + 1 x 18 mg -	156,4 -	156,4 x 40 mg + 156,4 x 18 mg
	1 mg/kg = 23,6 mg	23,6 mg	1 x 28 mg	312,9	312,9 x 28 mg
	<u>Erwachsene</u> ≥ 1 mg/kg = 77 mg	77 mg	1 x 80 mg	312,9	312,9 x 80 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) + b) + c)					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Asfotase alfa 18 mg	12 ILO	13.565,45 €	1,77 €	0,00 €	13.563,68 €
Asfotase alfa 28 mg	12 ILO	21.096,15 €	1,77 €	0,00 €	21.094,38 €
Asfotase alfa 40 mg	12 ILO	30.132,99 €	1,77 €	0,00 €	30.131,22 €
Asfotase alfa 80 mg	12 ILO	60.255,79 €	1,77 €	0,00 €	60.254,02 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 15. Oktober 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Asfotase alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Februar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. Februar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 20. März 2020 übermittelt.

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 24. März 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Februar 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. März 2020 17. März 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL Anlage XII

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken