

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sebelipase alfa Neubewertung nach Fristablauf (Mangel an lysosomaler saurer Lipase)

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sebelipase alfa (Kanuma) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4	Therapiekosten.....	17
3.	Bürokratiekosten	19
4.	Verfahrensablauf	19

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Sebelipase alfa (Kanuma) erstmalig am 29. September 2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 17. März 2016 wurde eine Befristung bis zum 1. Dezember 2018 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 1. November 2018 durch eine Befristung bis zum 1. Dezember 2020 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kanuma am Tag des Fristablaufs erneut.

Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 1. Dezember 2020 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO).

Sebelipase alfa zur Behandlung des Mangels an lysosomaler saurer Lipase 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 15. März 2021 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 G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Sebelipase alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sebelipase alfa (Kanuma) gemäß Fachinformation

KANUMA wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel:

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sebelipase alfa wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa bei Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL(lysosomale saure Lipase)-Mangel – die sogenannte Wolman Krankheit –, legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus den Studien LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08 sowie dem Register ALX-LALD-501 vor. Aufgrund des einarmigen Designs der beiden Studien legt er zudem nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator mit zwei externen Kontrollpopulationen aus der Beobachtungsstudie LAL-1-NH01 vor.

LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08

Die Studie LAL-CL03 ist eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II/III-Dosisescalationsstudie, in die 9 Säuglinge mit Gedeihstörungen aufgrund eines LAL-Mangels eingeschlossen und bis zu 5 Jahren mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Eine Gedeihstörung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als einen deutlichen Gewichtsverlust oder eine deutlich schlechtere gewichtsbezogene Entwicklung des betroffenen Säuglings gegenüber den publizierten altersspezifischen Normwerten operationalisiert. Bei Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa durften die Patienten nicht älter als 8 Monate sein. Alle eingeschlossenen Kinder wiesen eine Wachstumsstörung vor dem 6. Lebensmonat auf.

Die Patienten erhielten in den ersten 2 Wochen eine gegenüber den Empfehlungen der Fachinformation zu niedrig gewählte Anfangsdosierung von 0,35 mg/kg/Woche Sebelipase alfa. Danach erfolgte die Dosierung zulassungskonform.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben zum Alter von 12 Monaten. Als weitere Endpunkte wurden unter anderem anthropometrische und biochemische Parameter, der Denver-II-Entwicklungstest, sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Bei der Studie LAL-CL08 handelt es sich um eine offene, multizentrische und einarmige Phase-II-Studie mit einer Behandlungsphase von bis zu 3 Jahren mit Sebelipase alfa, in die 10 Kinder mit schnell progressivem LAL-Mangel (Alter ≤ 8 Monate bei Beginn der Dosierung mit Sebelipase) untersucht wurden. Der Einschluss in die Studie erfolgte, wenn durch den

Prüfarzt und Sponsor erhebliche klinische Befürchtungen einer raschen Progression der Krankheit bestanden, die ein dringendes medizinisches Eingreifen erfordern. Eine Gedeihstörung war kein zwingendes Einschlusskriterium und es liegen keine Informationen zu Wachstumsstörungen vor dem 6. Lebensmonat bei Baseline vor.

Die Anfangsdosis betrug 1 mg/kg Sebelipase alfa wöchentlich. Die Dosis konnte auf 3 mg/kg wöchentlich eskaliert werden. Die Patienten in der Studie LAL-CL08 erhielten somit über den gesamten Studienverlauf eine zulassungskonforme Dosierung gemäß Fachinformation.

Ein primärer Endpunkt wurde nicht definiert, da das primäre Ziel der Studie die Bewertung der Sicherheit von Sebelipase alfa war. Als weitere Endpunkte wurden unter anderem anthropometrische und biochemische Parameter, der Denver-Entwicklungstest, sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Da es sich bei den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 um einarmige, unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es bis auf Sebelipase alfa keine Behandlungsalternativen gibt und die meisten Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres unbehandelt versterben. Somit können kaum langfristige Daten von unbehandelten Patienten (zum Beispiel zu Morbiditätsendpunkten, wie der Entwicklung der Kinder und anthropometrischen Parametern) erhoben werden.

LAL-1-NH01

Die natürliche Verlaufsstudie LAL-1-NH01 ist eine retrospektive, multinationale und multizentrische Beobachtungsstudie bei Personen, deren LAL-Mangel/Wolman-Phänotyp sich im Säuglingsalter nach dem 01. Januar 1985 manifestierte. Alle Daten wurden durch Einsichtnahme in die Krankenakten der Patienten erhoben. Insgesamt wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Indirekter Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legt historische Vergleiche zwischen den beiden einarmigen Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 zu Sebelipase alfa und zwei externen Kontrollpopulationen aus der Studie LAL-1-NH01 zum natürlichen Verlauf eines LAL-Mangels vom Wolman-Typ für die Endpunkte Gesamtüberleben, ALT (Alanin-Aminotransferase)-Normalisierung und altersabhängiges Gewicht vor. Bei den Kontrollpopulationen handelt es sich um die Subpopulation 1, in die unbehandelte Personen mit früher Gedeihstörung in den ersten 6 Monaten eingeschlossen wurden (n = 21), und um die Subpopulation 2, die alle unbehandelten Personen mit/ohne frühe Gedeihstörungen (n = 25) umfasst.

Generell sind einarmige Studien und nicht-adjustierte indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Die Aussagekraft des vorgelegten Vergleichs wird darüber hinaus durch die kleine Fallzahl in den Interventionsstudien eingeschränkt.

Zudem ist unklar, ob von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zwischen den einarmigen Studien mit Sebelipase alfa und der Kontrolle ausgegangen werden kann. So lässt sich auf Basis der eingeschränkt vorliegenden klinischen Patientencharakteristika für die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 nicht sicher zwischen einem LAL-Mangel vom Wolman Phänotyp und der prognostisch günstigeren Cholesterinester-Speicherkrankheit (*cholesteryl ester storage disease, CESD*) differenzieren. Daten zum absoluten LAL-Mangel und zur molekulargenetischen Diagnostik, die zwar im individuellen Fall

nicht immer eine eindeutige Differenzierung zwischen den Phänotypen erlauben, aber dennoch für die Gesamtbetrachtung von Interesse sind, wurden nicht vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegt.

Die rasch innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode führende Progredienz der Erkrankung und die damit verbundene Notwendigkeit eines frühen therapeutischen Eingreifens erschwert es zudem, die Einschlusskriterien für die Studien so eindeutig zu operationalisieren, dass im Nachhinein gesichert zwischen dem Wolman Phänotyp und dem prognostisch günstigeren CESD differenziert werden kann. In die Studie LAL-CL03 wurden nur Säuglinge eingeschlossen, die eine nach klinischen Standards definierte Gedeihstörung aufwiesen. Dies ist nach Auffassung der klinischen Stellungnehmer mit hoher Wahrscheinlichkeit kennzeichnend für das Vorliegen eines LAL-Mangels vom Wolman Typ. In der Studie LAL-CL08 ist eine Gedeihstörung dagegen nicht zwingendes Einschlusskriterium. Daher bestehen insbesondere bei der Studie LAL-CL08 Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Säuglinge mit der Population des historischen Vergleichs.

Hinweise, dass in die Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen wurden, ergeben sich aus den Baseline-Daten beider Populationen. Zum medianen Zeitpunkt der ersten Gabe von Sebelipase alfa in der Interventionsgruppe war in der historischen Kontrolle bereits die Hälfte der Patienten verstorben. Die Säuglinge der historischen Kontrolle hatten ein medianes Sterbealter von 3,0 Monaten, während das mediane Alter der Säuglinge der Studie LAL-CL03 bei der Gabe der ersten Dosis 3,0 Monate und 2,8 Monate in der Studie LAL-CL08 betrug.

Trotz der genannten Unsicherheiten werden die indirekten Vergleiche der Interventionsstudien (LAL-CL03, LAL-CL-08) mit den historischen Kontrollgruppen (LAL-1-NH01) aufgrund des großen Effekts beim Endpunkt Mortalität, der nicht durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar ist, für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei wird auch berücksichtigt, dass der rasch progrediente LAL-Mangel im Säuglingsalter eine sehr seltene Erkrankung ist, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zum Tod des Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres führt und für die es bis auf Sebelipase alfa keine Behandlungsalternativen gibt. Zudem handelt es sich bei Säuglingen mit rasch progressivem LAL-Mangel um eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation.

ALX-LALD-501

Das multizentrische, internationale und nicht-interventionelle Register ALX-LALD-501 wurde im Rahmen der Zulassung beauftragt, um langfristige longitudinale Daten von Patienten mit LAL-Mangel zu erhalten. Die vom pharmazeutischen Unternehmer definierte Studienpopulation im Register umfasst 164 von 222 globalen Patienten die u.a. einen bestätigten LAL-Mangel haben und einen bekannten Sebelipase-alfa-Behandlungsstatus aufweisen. Diejenigen die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, mussten eine Exposition gegenüber Sebelipase alfa für ≥ 6 Monate aufweisen. Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Studienpopulation u.a. Daten zu anthropometrischen Parametern, Cholesterinspiegel, ALT-Werten, Lebensqualität (nur für Patientengruppe b) und unerwünschten Ereignissen vor.

Bei den für die Nutzenbewertung in Frage kommenden Registerdaten, handelt es sich um ein unkontrolliertes Studiendesign, weshalb von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen wird.

Zur Patientengruppe mit LAL-Mangel im Säuglingsalter gehörten 16 Patienten, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden. Daten zu unbehandelten Patienten liegen nicht vor. Für die intraindividuellen Vergleiche der Morbiditätsendpunkte lagen nur Daten mit unterschiedlichen

Beobachtungszeiten oder zu geringer Rücklaufquote vor, so dass für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Daten zu unerwünschten Ereignissen berücksichtigt werden. Entgegen der definierten Studienpopulationen basieren die Angaben zur Sicherheit auf der Sicherheitspopulation (n = 18). Diese umfasst alle Personen, die jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden unabhängig einer bestätigten LAL-Diagnose.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien LAL-CL03 (VITAL) und LAL-CL08 erfasst. Zusätzlich erfolgte ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich des Gesamtüberlebens für diese Studien mit der externen Kontrollpopulation der Studie LAL-1-NH01.

Die natürliche Verlaufsstudie LAL-1-NH01 zeigt eine hohe Gesamtsterblichkeit bei unbehandelten Säuglingen mit rasch progressiven Krankheitsverlauf. Von den 25 eingeschlossenen Säuglingen mit LAL-Mangel vom Wolman-Typ, die das Kriterium der frühen Gedeihstörungen nicht aufweisen mussten (Studienkohorte 2), überlebte nur eine Person den 12. Lebensmonat. Bis zum 24. Lebensmonat waren alle Patienten gestorben.

In der Studie LAL-CL03 überlebten 6 von 9 Patienten und in der Studie LAL-CL08 9 von 10 Patienten bis zum 12. Lebensmonat. Vor dem 24. Lebensmonat verstarb jeweils ein weiterer Patient. Bis zum Studienende traten keine weiteren Todesfälle auf.

Die Vergleiche der Interventionsstudien zur historischen Kontrolle zeigten einen sehr deutlichen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Säuglinge, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden, im Vergleich zur historischen Kontrolle.

In der Gesamtschau lässt sich trotz der oben beschriebenen methodischen Mängel vor dem Hintergrund der hohen Sterblichkeit unbehandelter Säuglinge mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel, sowie des Ausmaßes des Effektes ein Vorteil im Gesamtüberleben und damit ein Zusatznutzen ableiten. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

Morbidität

Anthropometrische Parameter: Gewicht, Gewicht in Relation zur Länge, Body Mass Index

Die anthropometrischen Parameter Körpergewicht, Gewicht in Relation zur Länge und BMI sind in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Gedeihstörungen ein zentrales Merkmal des rasch fortschreitenden LAL-Mangels darstellen. Diese Endpunkte werden insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

In beiden einarmigen Studien konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Zunahme beim altersabhängigen Gewicht, Gewicht in Relation zur Körperhöhe/-länge und altersabhängigen BMI beobachtet werden.

Während die Werte zu Baseline überwiegend, insbesondere in der Studie LAL-CL08, auf eine unterdurchschnittliche körperliche Entwicklung der Kinder im Vergleich zur Normbevölkerung schließen lassen, sind am Ende der Studien die anthropometrischen Werte im Bereich altersgleicher Kinder der Normbevölkerung.

Die relative Gewichtszunahme bei einer Gedeihstörung bei Säuglingen und Kleinkindern hat einen bedeutsamen klinischen Stellenwert im Anwendungsgebiet. Die vorgelegten Daten

können jedoch nur schwer in ihrer Bedeutung interpretiert werden, da die Erkrankung unbehandelt in der Regel letal verläuft, und somit keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Verlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist.

Denver-II-Entwicklungstest

Der Denver-II-Entwicklungstest dient in der klinischen Praxis als Screeninginstrument zur Identifikation von Kindern mit Entwicklungsstörungen. Der Test umfasst 125 Items, die sich in die 4 Domänen „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ unterteilen und zusammen einen Gesamtscore darstellen. Grundsätzlich wird die motorische, soziale und sprachliche Entwicklung der Kinder als patientenrelevant angesehen. Zur Entwicklung und Validität des Fragebogens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur unzureichend Daten vorgelegt und auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht nachgereicht, so dass die Validität nicht vollumfänglich bewertet werden kann.

Der Denver-II-Entwicklungstest wurde für Säuglinge mit rasch progressiven LAL-Mangel in beiden Interventionsstudien erhoben. Geeignete Daten zu Baseline liegen aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht vor.

Zum letzten verfügbaren Beobachtungszeitpunkt wiesen die Kinder, die überlebt haben, in der Studie LAL-CL03 keine Auffälligkeiten bei den verschiedenen Domänen des Denver-II-Entwicklungstest im Vergleich zur Normbevölkerung auf, während in der Studie LAL-CL08 3 von 5 Kinder auf Basis des Gesamtscore eine Auffälligkeit zeigten.

Die normale Entwicklung von Kindern, die neben motorischen Fähigkeiten auch soziale Kontakte und Sprachfähigkeit umfasst, hat einen hohen klinischen Stellenwert im Anwendungsgebiet. Die vorgelegten Daten sind bei unklarer Validität des Messinstruments jedoch nur eingeschränkt beurteilbar, da die Erkrankung unbehandelt in der Regel letal verläuft, und somit keine Beurteilung im Vergleich zum natürlichen Verlauf bei der vorliegenden Patientenpopulation möglich ist. Zudem ist die Interpretation durch das Fehlen geeigneter Daten zu Baseline eingeschränkt und darüber hinaus zeigt sich zwischen den Studien kein eindeutig gleichgerichtetes Ergebnis.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens lassen sich somit für diesen Endpunkt nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Für Säuglinge mit rasch progredientem LAL-Mangel werden die zusammenfassenden Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegende UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führte, aus den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08, sowie dem Patientenregister ALX-LALD-501 berücksichtigt. Da jedoch aufgrund der hohen Sterblichkeit unbehandelter Patienten eine Kontrollgruppe fehlt, sind die Ergebnisse nur schwer in ihrer Bedeutung zu interpretieren. In der Gesamtschau kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Gesamtbewertung

Für Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel liegen Daten aus zwei einarmigen Interventionsstudien (LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08), einem

Patientenregister (ALX-LALD-501) und einer historischen Kontrollstudie (LAL-1-NH01) vor. Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Interventionsstudien mit zwei externen Kontrollpopulationen aus der historischen Kontrollstudie dar. Diese Daten werden vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, sowie der pädiatrischen Studienpopulation trotz des hohen Verzerrungspotentials eines historischen Vergleichs und den sich daraus ergebenden Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen aufgrund des großen Effektes beim Endpunkt Mortalität, der nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar ist, zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ist eine Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa nicht möglich, da geeignete vergleichende Daten aufgrund des meist letalen Verlaufs der Erkrankung bei unbehandelten Patienten nicht erhoben werden können. Die Daten zu anthropometrischen Parametern und zum Denver-II-Entwicklungstest im Vergleich zur altersadjustierten Normbevölkerung deuten jedoch darauf hin, dass bei einer Behandlung mit Sebelipase alfa zumindest ein Teil der Kinder eine normale Entwicklung durchlaufen kann.

Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil von Sebelipase alfa gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch das hohe Verzerrungspotential durch den historischen Vergleich zu berücksichtigen. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten, ob das Gesamtüberleben der Säuglinge aus den Studien LAL-CL03 und LAL-CL08 durch den Einschluss von Patienten mit besserer Prognose beeinflusst wurde.

Vor dem Hintergrund der hohen Sterblichkeit unbehandelter Säuglinge mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel und dem großen Effekt lässt sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für Sebelipase alfa ableiten. Ein Zusatznutzen liegt vor, die tatsächliche Größe des Unterschieds zwischen den mit Sebelipase alfa behandelten und unbehandelten Patienten ist jedoch auf der vorgelegten Datenbasis nicht abzuleiten. Der Zusatznutzen von Sebelipase alfa wird daher als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sebelipase alfa erfolgt aufgrund der Evidenz zweier einarmiger Studien im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe für den Endpunkt Mortalität.

Einarmige Studien und historische Vergleiche sind generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet, da, wie es sich auch in diesem Fall zeigt, aufgrund des Fehlens einer Randomisierung bzw. einer Adjustierung von Patientencharakteristika Unsicherheiten bei der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zwischen der Kontrollstudie und den Interventionsgruppen vorliegen können. Auch unter Berücksichtigung der limitierten Fallzahlen wird daher von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sebelipase alfa wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa für Patienten mit LAL-Mangel, der nicht bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitend war, liegen die Ergebnisse der Studien LAL-CL02 (ARISE, kontrollierte und unkontrollierte Phase) und LAL-CL06, sowie dem Register ALX-LALD-501 vor.

Studie LAL-CL02 (ARISE)

Die Studie LAL-CL02 (ARISE) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie über 20 Wochen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter zu überprüfen. Eingeschlossen wurden 66 Patienten ab 4 Jahren mit einer reduzierten LAL-Enzymaktivität und mindestens leicht erhöhten Alanin Transaminasen Werten ($\geq 1,5x$ Obere Normalgrenze). Im Median waren die eingeschlossenen Patienten 11 Jahre. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.

Die Patienten erhielten randomisiert eine Anfangsdosis von 1 mg/kg jede zweite Woche ($n = 36$) oder Placebo ($n = 30$). Während der doppelblinden Behandlungsphase waren keine Dosisänderungen erlaubt.

Ab der Woche 22 schloss sich eine einarmige, offene Studienphase bis zu 130 Wochen an, auf die eine weitere offene Studienphase (Expanded Treatment Period) über 104 Wochen folgte. Die Patienten im Placebo-Arm konnten nach Beendigung der doppelblinden Studienphase in die Interventionsgruppe wechseln und somit ebenfalls mit Sebelipase alfa behandelt werden. Eine Anpassung der Dosierung war in der offenen Extensionsphase möglich. Es konnte die Dosis zulassungskonform auf 3 mg/kg alle 2 Wochen erhöht werden. Zudem war in Abweichung zu den Empfehlungen der Fachinformation auch eine wöchentlich Gabe 3 mg/kg sowie eine Dosisreduzierung auf 0,35 mg/kg alle 2 Wochen möglich.

Primärer Endpunkt war die Normalisierung der ALT-Werte. Als weitere Endpunkte wurden unter anderem biochemische Laborwerte, anthropometrische Untersuchungsdaten, Fatigue, Lebensqualität (Pediatric Quality of Live Inventory (PedsQL), Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)) und unerwünschte Ereignisse erfasst.

Studie LAL-CL06

Die Studie LAL-CL06 ist eine multizentrische, einarmige offene Phase-II-Studie, welche primär die Sicherheit von Sebelipase alfa bei Personen mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter bei einer Behandlungsdauer bis zu 144 Wochen untersucht. In diese Studie wurden zusätzlich diejenigen Personen eingeschlossen, die aufgrund von Alter, Fortschreiten der Erkrankung, vorherige Behandlung durch hämatopoetische Stammzell- oder Lebertransplantation, weniger häufigen Krankheitsmanifestationen oder Krankheitsmerkmalen nicht an einer anderen Studie teilnehmen konnten. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis von Sebelipase alfa lag im Median bei 11,7 Jahren.

Die Anfangsdosis betrug 1 mg/kg Sebelipase alfa jede zweite Woche. Anschließend war eine Anpassung der Dosierung wie in der offenen Studienphase der LAL-CL-03 möglich. Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit von Sebelipase alfa, weshalb kein primärer Endpunkt definiert wurde. Am Ende des 96-wöchigen Behandlungszeitraums wurde die primäre Analyse durchgeführt. Neben den Sicherheitsdaten wurden unter anderem biochemische Laborwerte, anthropometrische Untersuchungsdaten und Informationen zur Lebensqualität (PedsQL, CLDQ) erhoben.

ALX-LALD-501

Für allgemeine Informationen zum Register wird auf die Ausführungen bei Patientengruppe a) verwiesen.

Zur Patientengruppe mit LAL-Mangel, der nicht im Säuglingsalter rasch fortschreitend ist, gehören 148 Kinder und Erwachsene weltweit, 113 davon wurden jemals mit Sebelipase alfa behandelt.

Die mit dem Register zur Verfügung gestellten Daten zu Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität lassen sich nicht für die vorliegende Nutzenbewertung heranziehen. Ein statistisch ausgewerteter Vergleich wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für High- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C, LDL-C) relativ zu Baseline zwischen den niemals und jemals mit Sebelipase alfa behandelten Personen vorgelegt. Es bestehen jedoch aufgrund fehlender Angaben bezogen auf die tatsächlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen erhebliche Unsicherheiten bezogen auf den Effektschätzer, weshalb der Endpunkt LDL-C für die Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter auch nicht ergänzend betrachtet wird. Für die Lebensqualitätsinstrumente (CLDQ, PedsQL und SF-36) liegen keine bzw. nur limitierte (n = 2) Ergebnisse vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher nur die Daten zu unerwünschten Ereignissen berücksichtigt. Entgegen der definierten Studienpopulationen basieren die Angaben zur Sicherheit auf der Sicherheitspopulation (n = 118), die alle Personen umfasst, die unabhängig einer bestätigten LAL-Diagnose jemals mit Sebelipase alfa behandelt wurden.

Mortalität

In den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 wurden die Todesfälle unter den Sicherheitsendpunkten erfasst. Während der Studienzeit sind keine Todesfälle aufgetreten. Vor dem Hintergrund des nur für 20 Wochen vorliegenden randomisierten Vergleichs aus der Studie LAL-CL02 ist eine abschließende Bewertung der langfristigen Mortalität nicht möglich.

Morbidität

Anthropometrische Parameter: Altersabhängiges Gewicht, Body Mass Index (BMI)

Die anthropometrischen Parameter altersabhängiges Gewicht und BMI (Perzentile) wurden in der Studie LAL-CL06 bei Patienten ≤ 18 Jahren erhoben. In der Studie LAL-CL02 wurden anthropometrische Parameter zwar erfasst, aber die Daten vom pharmazeutischen Unternehmer nicht ausgewertet.

Die Endpunkte altersabhängiges Gewicht und BMI werden insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores, Perzentilen), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Bei den anthropometrischen Parametern konnten bei der einarmigen Studie LAL-CL06 im intraindividuellen Vergleich nur geringe Zunahmen beim altersabhängigen Gewicht und altersabhängigen BMI beobachtet werden. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der vorgelegten Daten jedoch nicht möglich.

Tagesmüdigkeit (Fatigue)

Die Tagesmüdigkeit (Fatigue) wurde in der Studie LAL-CL02 und LAL-CL06 mit dem FACIT-Fatigue-Fragebogen erhoben. Fatigue kann grundsätzlich als ein patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein validiertes Selbsterhebungsinstrument, das zur Messung der Fatigue bei erwachsenen Patienten mit chronischer Erkrankung entwickelt wurde. Validierungsstudien für Patienten mit LAL-Mangel oder einer vergleichbaren Erkrankung liegen nicht vor. Das Instrument besteht aus 13 Items, die die Intensität der Fatigue sowie die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue innerhalb der letzten 7 Tage abfragen. Die Items werden auf einer numerischen 5-Punkte-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr viel).

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen wurde allen Patienten vorgelegt, die mindestens 17 Jahre alt waren. Die Ergebnisse der doppelblinden Phase der Studie LAL-CL02 für den Gesamtscore oder die einzelnen Domänen unterscheiden sich weder zu Behandlungsbeginn noch zu Studienende signifikant zwischen der Sebelipase alfa- und der Placebo-Gruppe. Auch während der offenen, unkontrollierten Studienphase waren keine deutlichen Veränderungen zu beobachten.

Für die Studie LAL-CL06 waren die Rücklaufquoten zu gering, so dass die Daten nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Denver-II-Entwicklungstest

Der Denver-II-Entwicklungstest dient als Screeninginstrument zur Identifikation von Kindern mit Entwicklungsstörungen. Der Test umfasst 125 Items, die sich in die 4 Domänen „Feinmotorik und Adaption“, „Grobmotorik“, „Sprachfähigkeit“ und „soziale Kontakte“ unterteilen und zusammen einen Gesamtscore darstellen. Grundsätzlich wird die motorische, soziale und sprachliche Entwicklung der Kinder als patientenrelevant angesehen.

Zur Entwicklung und Validität des Fragebogens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur unzureichend Daten vorgelegt und auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht nachgereicht, so dass die Validität nicht vollumfänglich bewertet werden kann.

Der Denver-II-Entwicklungstest wurde in der Studie LAL-CL06 bei Kindern ≤ 6 Jahren erhoben.

Zu Woche 96 war der Gesamtscore bei allen Kinder ($n = 6$) im Bereich der demographischen Normwerte. Zu Baseline zeigte ein Kind von 7 eine Auffälligkeit in der Entwicklung. Eine Interpretation dieser Daten ist insbesondere vor dem Hintergrund einer fehlenden Kontrollgruppe schwer möglich.

ALT-Normalisierung

In der Studie LAL-CL02 wurde die ALT-Normalisierung als Anteil der Personen, die eine Normalisierung der ALT-Werte am Ende der doppelblinden Studienphase (Studienwoche 20) erreichten, als primärer Endpunkt erhoben.

Der Endpunkt basiert auf einem Laborparameter und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Die Erhöhung der ALT-Konzentration wird allgemein als ein Zeichen für die Schädigung der Leber angesehen, wobei diese jedoch als Surrogatparameter nicht validiert ist. Der Endpunkt ALT-Normalisierung wird daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt, sondern nur ergänzend dargestellt.

Zum Ende der doppelblinden Phase in Woche 20 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sebelipase alfa gezeigt werden.

LDL-C-Konzentrationsänderung

Der Endpunkt LDL-C-Konzentrationsänderung ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant. Da LDL-C bei einem LDL-Mangel typischerweise erhöht ist und als Verlaufskontrolle von Bedeutung ist, wird der Endpunkt LDL-C-Konzentrationsänderung ergänzend dargestellt.

In der doppelblinden Phase der Studie LAL-CL02 liegt ein Vorteil von Sebelipase gegenüber Placebo vor. In der offenen Studienphase und bei der Studie LAL-CL06 konnte im intraindividuellen Vergleich zu Baseline eine Abnahme der LDL-Konzentration beobachtet werden.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Live Inventory (PedsQL)

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen und wurde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 bei Studienteilnehmenden eingesetzt, die zwischen 5 und ≤ 18 Jahren alt waren. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische, emotionale, soziale und schulische Funktion) und 3 Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit, Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Für die doppelblinde Studienphase der Studie LAL-CL02 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die verschiedenen Domänen inklusive dem Gesamtscore zwischen den mit Sebelipase alfa-behandelten Patienten und Placebo vor. Für die offene Studienphase waren die Ergebnisse der letzten Visite mit denen zu Baseline vergleichbar.

In der Studie LAL-CL06 konnten im Vergleich zu Baseline zu Woche 96 für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen nur geringe Änderungen beobachtet werden.

Aufgrund des unkontrollierten Designs der offenen Studienphase der Studie LAL-CL02 und der Studie LAL-CL06 können dadurch keine Rückschlüsse zum Zusatznutzen von Sebelipase alfa gezogen werden.

Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)

Der CLDQ ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Der CLDQ beinhaltet 29 Items in 6 Domänen (abdominale Symptome, Fatigue, systemische Symptome, Aktivität, emotionale Funktion, Beunruhigung/Sorgen). Die Fragen werden auf einer Skala von 1 = immer vorhanden bis 7 = nie vorhanden erfasst und nicht gewichtet. Einzelne Domänen und der Gesamtscore haben eine Spanne von 1 bis 7. Höhere Werte deuten auf eine höhere Lebensqualität hin. Es liegen keine Daten zur Eignung des Instruments bei Patienten mit LAL-Mangel vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen Daten zum CLDQ-Fragebogen mit ausreichenden Rücklaufquoten aus der Studie LAL-CL02 von Patienten ab 17 Jahren vor. Bei der doppelblinden Phase liegt für den Gesamtscore und die Domänen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Sebelipase alfa vs Placebo) zu Woche 20 vor.

Für die offene Studienphase waren die Ergebnisse der letzten Visite mit denen zu Baseline vergleichbar.

Nebenwirkungen

Für Personen mit nicht rasch progredientem LAL-Mangel im Säuglingsalter liegen Daten zu Nebenwirkungen aus den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, sowie dem Patientenregister ALX-LALD-501 vor.

Insgesamt wurden nur wenige unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet. In der Studie LAL-CL02 zeigten sich während der doppelblinden Studienphase über 20 Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die zusammenfassenden schweren UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Die Anzahl an Personen mit diesen Ereignissen war in der offenen Studienphase ebenfalls gering. Effektschätzer für UE auf SOC (*System Organ Class*) und PT (*Preferred Term*) Ebene wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Als UE von besonderem Interesse wurden infusionsassoziierte Reaktionen berichtet.

Für die Registerstudie und die Studie LAL-CL06 liegen keine vergleichenden Daten vor. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in der Studie LAL-CL06 weichen nicht wesentlich mit denen der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten der Studie LAL-CL02 ab. Bei der Registerstudie war insgesamt der Anteil an Personen mit UE geringer als in den Interventionsstudien.

Insgesamt lässt sich zur Kategorie „Nebenwirkungen“ aus den vorliegenden Daten weder ein Vor- noch ein Nachteil von Sebelipase alfa gegenüber Placebo ableiten. Vergleichende Untersuchungen zur Langzeitsicherheit liegen für diese Population nicht vor.

Gesamtbewertung

Für Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend) liegen Daten aus den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, sowie dem Patientenregister ALX-LALD-501 vor.

Anhand der Daten aus den einarmigen Studie LAL-CL06 sowie der offenen Studienphase von LAL-CL-02 kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials einarmiger Studien und der fehlenden Vergleichsgruppe keine Rückschlüsse zum Zusatznutzen gezogen werden. Entscheidungsrelevant sind daher vor allem die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der doppelblinden, kontrollierten Phase der Studie LAL-CL02 zu Woche 20.

Für das Gesamtüberleben kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Sebelipase alfa gegenüber Placebo festgestellt werden. Vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch eingeschränkt.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Endpunkt Fatigue vor. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sebelipase alfa und Placebo festgestellt werden.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität können weder Vor- noch Nachteile abgeleitet werden. Ebenso können in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sebelipase alfa und Placebo festgestellt werden.

In der Gesamtbewertung dieser Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend), auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV

als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Studie LAL-CL06, die offene Phase der Studie LAL-CL02 sowie die Daten zum Patientenregister ALX-LALD-501 sind aufgrund des Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet und lassen aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe keine Rückschlüsse auf den Zusatznutzen von Sebelipase alfa zu. Die vorliegende Bewertung beruht daher insbesondere auf den Ergebnissen der verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie LAL-CL02. Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus dieser Studie lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Sebelipase alfa aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 1. November 2018. Kanuma wurde als Orphan Drug zugelassen. Sebelipase alfa wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel und b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend).

Zu a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus zwei einarmigen Interventionsstudien (LAL-CL03 (VITAL), LAL-CL08) und einem Patientenregister (ALX-LALD-501) vor. Darüber hinaus wird ein indirekter Vergleich der Interventionsstudien gegenüber einer historischen Kontrollstudie (LAL-1-NH01) vorgelegt. Diese Daten werden aufgrund des großen Effekts beim Endpunkt Mortalität, vor dem Hintergrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung, sowie der pädiatrischen Studienpopulation für die Nutzenbewertung trotz des hohen Verzerrungspotentials eines historischen Vergleichs und den Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen für den Endpunkt Mortalität zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil von Sebelipase alfa gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, der sich jedoch aufgrund der genannten Unsicherheiten nicht quantifizieren lässt. Für die Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen ist eine Bewertung des Zusatznutzens von Sebelipase alfa nicht möglich, da geeignete vergleichende Daten aufgrund des letalen Verlaufs der Erkrankung bei unbehandelten Patienten nicht erhoben werden können. Die Daten zu anthropometrischen Parametern und zum Denver-II-Entwicklungstest im Vergleich zur altersadjustierten Normbevölkerung deuten jedoch darauf hin, dass bei einer Behandlung mit Sebelipase alfa zumindest ein Teil der Kinder eine normale Entwicklung durchlaufen kann.

Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Einarmige Studien und historische Vergleiche sind generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Des Weiteren liegen Unsicherheiten zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zwischen der Kontrollstudie und den Interventionsgruppen vor. Auch unter Berücksichtigung der limitierten Fallzahlen wird daher in der Gesamtschau für Sebelipase alfa ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Der Zusatznutzen von Sebelipase alfa wird daher als nicht quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Zu b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitend)

Für diese Patientengruppe wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten aus den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06, sowie dem Patientenregister ALX-LALD-501 vorgelegt. Anhand der Daten aus der einarmigen Studie LAL-CL-06 sowie der offenen Studienphase von LAL-CL-02 kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials einarmiger Studien und der fehlenden Vergleichsgruppe keine Rückschlüsse zum Zusatznutzen gezogen werden. Entscheidungsrelevant sind daher vor allem die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der doppelblinden, kontrollierten Phase der Studie LAL-CL02 zu Woche 20.

Anhand der vorgelegten Daten zu dem Gesamtüberleben, dem Morbiditätendpunkt Fatigue, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil durch eine Behandlung mit Sebelipase alfa gegenüber Placebo abgeleitet werden.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebelipase alfa, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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. Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

a) In der Bewertung der Patientenzahlen durch das IQWiG wurden diese als plausibel angesehen.

b) Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Untergrenze liegt laut Einschätzung des IQWiG in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Es ist von einer Unterschätzung auszugehen, da Patienten mit LAL-Mangel aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Ähnlichkeit zu anderen Krankheitsbildern fehldiagnostiziert werden können.

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 Kanuma (Wirkstoff: Sebelipase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Februar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebelipase alfa soll nur durch in der Therapie von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

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. Das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen beträgt 77,0 kg und von Kindern unter 1 Jahr 7,6 kg.²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel				
Sebelipase alfa	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)				
Sebelipase alfa	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Patienten mit bereits im Säuglingsalter (< 6 Monate) rasch fortschreitendem LAL-Mangel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Sebelipase alfa	1 mg/kg = 7,6 mg -	7,6 mg -	1 x 20 mg -	52,1	52,1 x 20 mg -
	5 mg/kg = 385 mg	385 mg	20 x 20 mg		1.042 x 20 mg
b) Patienten mit LAL-Mangel (nicht bereits im Säuglingsalter (<6 Monate) rasch fortschreitend)					
Sebelipase alfa	1 mg/kg = 7,6 mg -	7,6 mg -	1 x 20 mg -	26,1	26,1 x 20 mg -
	3 mg/kg = 231 mg	231 mg	12 x 20 mg		313,2 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 (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sebelipase alfa 20 mg	1 IFK	7.274,66 €	1,77 €	0,00 €	7.272,89 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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 1. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sebelipase alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. März 2021 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 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 11. 05. 2021 vorgelegt.

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 26. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	21. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Mai 2021 19. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken