

Beschluss

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

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 18.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vestronidase alfa wie folgt ergänzt:**

Vestronidase alfa

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

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

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Vestronidase alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten mit Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom):

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2019) und dem Amendment vom 13. Februar 2019

Mortalität

Endpunkt/ Studie	Vestronidase alfa
Gesamtüberleben /-Mortalität	
Es sind keine Todesfälle aufgetreten	

Morbidität

Endpunkt/ Studie	Vestronidase alfa			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwert – Änderung zu Woche 24 in % (SE)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwert – Änderung zu Woche 24 in % (SE)	
uGAG-DS-Ausscheidung (g/mol Kreatinin) ²							
UX003-CL301	11	178,4 (49,2)	-65,0 (2,2)	3	176,6 (42,9)	-4,9 (6,9)	-60,1 [-73,9; -46,3] < 0,0001
Patient Clinical Global Impression of Change ³							
UX003-CL301	12	5,2 (0,9)	1,3 (0,4)	3	5,3 (1,0)	0,8 (0,6)	0,4 (-0,4; 1,2) 0,316
Endpunkt/ Studie	N	Baseline, LS- Mittelwert (SE)	Woche 24, LS- Mittelwert (SE)	N	Baseline, LS- Mittelwert (SE)	Woche 24, LS- Mittelwert (SE)	LS-Änderung zu Placebo, Mittelwert [95%-KI] ¹ p-Wert ¹
BOT-2 – Feinmotorik: Feinmotorische Genauigkeit ³							
UX003-CL301	9	4,1 (2,6)	-0,2 (0,3)	3	3,6 (2,6)	0,7 (0,2)	-0,9 [-1,5; -0,3] 0,004
BOT-2 – Feinmotorik: Handgeschicklichkeit ³							
UX003-CL301	10	3,6 (3,4)	-0,1 (0,2)	3	3,4 (4,1)	0,3 (0,4)	-0,1 [-1,0; 0,8] 0,810
Gesamtscore des PedsQL-Fatigue ³							
UX003-CL301	12	65,4 (20,8)	3,6 (3,1)	3	59,2 (16,7)	2,5 (5,5)	1,2 [-12,4; 14,7] 0,865
<p>1) Laut Dossier wurde die post hoc durchgeführte statistische Analyse anhand eines GEE-Modells mit Wert in Woche 0 als Kovariable; Behandlung, Studienwoche und Behandlung x Studienwoche als fixe Komponenten über den gesamten Studienverlauf bis Woche 24 durchgeführt.</p> <p>2) Der uGAG-Wert in Woche 0 wurde definiert als der Durchschnitt der Werte, die während der Randomisierung gemessen wurden (vor der ersten Behandlung).</p> <p>3) Für Placebo ist die Baseline definiert als die Messung zum Zeitpunkt der Randomisierung. Für die Behandlung mit Vestronidase alfa ist die Baseline definiert als die letzte Messung vor oder am Tag der ersten Dosis Vestronidase alfa.</p>							
Abkürzungen: BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; GEE: Generalized Estimating							

Equation; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; SE: Standardfehler; uGAG-DS: Konzentration des Glykosaminoglykan Dermatansulfat im Urin.

Intraindividueller Vorher-Nacher-Vergleich unter Behandlung mit Vestronidase alfa

Endpunkt/ Studie	Vestronidase alfa				
	N	Mittelwert (SD) zu Baseline	N	Mittelwert (SD) zu Woche 24	LS-Änderung zu Baseline [95%-KI] p-Wert ²
6MWT (m)					
UX003-CL301	9 ¹	259,3 (186,5)	6 ¹	277,2 (181,4)	20,8 [-12,0; 53,7] 0,214
Sehschärfe (LogMAR) – Linkes Auge, nicht korrigiert					
UX003-CL301	7 ¹	0,4 (0,2)	7 ¹	0,3 (0,2)	-0,1 [-0,2; 0,02] 0,114
Sehschärfe (LogMAR) – Rechtes Auge, nicht korrigiert					
UX003-CL301	7 ¹	0,4 (0,1)	7 ¹	0,3 (0,2)	-0,1 [-0,2; 0,1] 0,091
Anthropometrischer Parameter – Stehhöhe (z-Werte)					
UX003-CL301	6 ^{1,3}	-3,6 (2,1)	4 ^{1,3}	-3,0 (1,9)	-0,1 [-0,2; 0,1] 0,256
UX003-CL203	7	-2,2 (0,5)	7	-2,0 (0,4)	Veränderung zu Baseline (SD) 0,2 (0,4)
Anthropometrischer Parameter – Körpergewicht (z-Werte)					
UX003-CL301	8 ³	-1,1 (2,7)	8 ³	-0,9 (2,7)	0,1 [0,0; 0,3] 0,134
BOT-2 Feinmotorik – Feinmotorische Genauigkeit					
UX003-CL301	11 ¹	4,1 (2,6)	9 ¹	3,8 (2,1)	-0,2 [-0,7; 0,2] 0,353
BOT-2 Feinmotorik – Handgeschicklichkeit					
UX003-CL301	11 ¹	3,6 (3,4)	10 ¹	2,8 (1,6)	0,2 [-0,2; 0,6] 0,409
BOT-2 Grobmotorik – Gleichgewicht					
UX003-CL301	7 ¹	3,0 (2,8)	5 ¹	3,4 (3,4)	0,8 [-0,1; 1,7] 0,089
BOT-2 Grobmotorik – Schnelligkeit und Geschicklichkeit					
UX003-CL301	7 ¹	2,9 (2,5)	5 ¹	2,6 (2,3)	0,2 [0,0; 0,4] 0,102
PedsQL-Fatigue Gesamtscore					

UX003-CL301	12	64,5 (15,9)	12	67,9 (22,7)	3,4 [-1,8; 8,6] 0,195
CHAQ Einschränkungen – Index					
UX003-CL301	6 ⁴	2,0 (0,8)	6 ⁴	1,9 (1,1)	-0,1 [-0,4; 0,3] 0,752
CHAQ Beurteilung von Schmerz durch die Eltern					
UX003-CL301	6 ⁴	22,7 (20,9)	6 ⁴	25,8 (28,7)	3,2 [-8,4; 14,7] 0,590
CHAQ Globale Evaluation durch die Eltern					
UX003-CL301	6 ⁴	42,5 (33,7)	6 ⁴	47,5 (28,9)	5,0 [-5,5; 15,5] 0,351
Multi Domain Responder Index (MDRI) ⁵					
UX003-CL301	11	0	11	0,7 (0,79) ⁷	p-Wert ⁶ 0,0119
Endpunkt/ Studie	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwert zur prozentualen Änderung zu Baseline [95%-KI]² p-Wert²
uGAG-DS (g/mol Kreatinin)					
UX003-CL301	12	175,2 (46,7)	11	61,5 (15,8)	-64,8 [-69,7; -60,0] < 0,0001
UX203-CL203	8	2,2 (1,3)	7	0,8 (0,3)	-60,9 [-71,2; -50,6] < 0,0001
<p>1) Auf Grund von kognitiven/physischen Einschränkungen waren nicht alle Patienten in der Lage den Test zu Baseline und zu den Visiten durchzuführen.</p> <p>2) Die statistische Analyse zum Vergleich der Änderung zu Baseline bis Woche 24 wurde anhand eines GEE-Modells analysiert, mit Baseline-Wert und Visite als kategoriale Variable. Die Kovarianzstruktur war als austauschbar definiert.</p> <p>3) Der Endpunkt wurde bei männlichen Patienten ≤ 18 Jahren und weiblichen Patienten ≤ 15 Jahren zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhoben.</p> <p>4) Der CHAQ wurde bei Patienten < 6 Jahren angewandt. Die Eltern haben für die Patienten den Fragebogen beantwortet.</p> <p>5) Der MDRI beinhaltet folgende Domänen: 6MWT, Sehschärfe, BOT-2 – Fein- und Grobmotorik</p> <p>6) Der p-Wert wurde mittels t-Test gegen 0 (keine Veränderung) ermittelt (einarmiges Studiendesign, intraindividuellem Vergleich zu Baseline)</p> <p>7) Wenn der Wert einer Domäne des MDRI für Woche 24 fehlte, wurde der Wert für Woche 32, falls vorhanden, für die Imputation verwendet. Wenn der Wert dieser Domäne für Woche 32 ebenfalls fehlte, wurde der Wert für Woche 16, falls vorhanden, für die Imputation verwendet.</p> <p>Abkürzungen: 6MWT: Sechs-Minuten-Gehstreckentest; BOT-2: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; GEE: Generalized Estimating Equation; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; LogMAR: Logarithmus der angularen Sehschärfe; LS: Least Square; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory – Multidimensional Fatigue Scale; SD: Standardabweichung; uGAG-DS: Konzentration des Glykosaminoglykan Dermatansulfat im Urin.</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Studienunterlagen zur Veränderung der Lebensqualität vorgelegt.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Vestronidase alfa		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
UX003-CL301	12	12 (100)	9	9 (100,0)	n.b.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
UX003-CL301	12	2 (16,7)	9	0 (0)	n.b.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
UX003-CL301	12	1 (8,3)	9	0 (0)	n.b.
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
UX003-CL301	12	0 (0)	9	0 (0)	n.b.
UE von besonderem Interesse ¹					
Insgesamt					
UX003-CL301	12	8 (66,7)	9	2 (22,2)	n.b.
Schwerwiegende IAR					
UX003-CL301	12	1 (8,3)	9	0 (0)	n.b.
IAR CTCAE-Grad ≥ 3					
UX003-CL301	12	1 (8,3)	9	0 (0)	n.b.
Antikörper gegen rhGUS					
UX003-CL301	12	7 (58,3)	9	0 (0)	n.b.
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS					
UX003-CL301	12	6 (50,0)	9	0 (0)	n.b.
Vergleich zu Baseline unter Behandlung mit Vestronidase alfa					
Endpunkt	N	Baseline	N	Woche 24	-
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
UX003-CL203		-	8	7 (87,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
UX003-CL203		-	8	2 (25,0)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
UX003-CL203		-	8	2 (25,0)	-

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
UX003-CL203		-	8	0 (0)	-
UE von besonderem Interesse ¹					
Insgesamt					
UX003-CL203		-	8	3 (37,5)	-
Schwerwiegende IAR					
UX003-CL203		-	8	0 (0)	-
IAR CTCAE-Grad ≥ 3					
UX003-CL203		-	8	0 (0)	-
Antikörper gegen rhGUS					
UX003-CL203		-	8	6 (75,0)	-
Neutralisierende Antikörper gegen rhGUS					
UX003-CL203		-	8	2 (25,0)	-
1) Dargestellt sind die Gesamtraten der UE von besonderem Interesse bezogen auf infusionsassoziierte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen					
Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); IAR: Infusionsassoziierte Reaktion/en; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; rhGUS: humane β-Glucuronidase; vs. = versus					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 2 bis 7 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mepsevii® (Wirkstoff: Vestronidase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Januar 2019):

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

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

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

Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Vestronidase alfa	245.942,32 - 1.906.052,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken