

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Asfotase alfa

Vom 17. März 2016

Inhalt

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. Bürokratiekosten..... | 20 |
| 4. Verfahrensablauf | 23 |

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 10 Halbs. 1 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 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 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 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Asfotase alfa ist der 1. Oktober 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Verfo am 30. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Asfotase alfa zur Behandlung der 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 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 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 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

Zugelassenens Anwendungsgebiet von Asfotase alfa

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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)².

Ausmaß des Zusatznutzens

Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Studien sind – mit Ausnahme einer RCT (Studie ENB-009-10) – unkontrollierte Interventionsstudien, deren Ergebnisse zum Teil mit Daten aus zwei historischen Kontrollgruppen verglichen wurden. Diese Interventionsstudien umfassten Hypophosphatasie (HPP)-Patienten der Altersklasse 0 – ≤ 5 Jahre mit perinatalem/infantilem HPP-Beginn (Studien ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-010-10), der Altersklasse 5–12 Jahre mit sowohl perinataler/infantiler als auch juveniler HPP (Studie ENB-006-

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Fachinformation zu Asfotase alfa (Strensiq®), Stand: Dezember 2015

09/ENB-008-10) und der Altersklasse 13–66 Jahren mit hauptsächlich juvenilem HPP-Beginn (Studie ENB-009-10).

Die Einteilung nach Altersklassen steht im Zusammenhang mit der klinischen Charakterisierung der HPP. Das Spektrum klinischer Symptome in Abhängigkeit vom Alter bei HPP-Beginn ist breit und sehr heterogen. Die Zulassungspopulation schließt sowohl HPP-Patienten mit lebensbedrohlichen Symptomen (Ateminsuffizienz) als auch Patienten, die aufgrund von Skelettdeformitäten unter eingeschränkten motorischen Funktionen und Schmerzen unterschiedlichen Schweregrades leiden, sowie Patienten, die weniger Symptome haben können, ein. Da sich sowohl die in die Studien eingeschlossenen Patienten mit HPP hinsichtlich Alter, Erscheinungsform, Ausprägungsgrad und Manifestationsalter unterscheiden als auch die Ergebnisse und die in den Studien erhobenen (altersspezifischen) Endpunkte nicht vergleichbar sind, werden hinsichtlich der Einstufung zum Zusatznutzen unterschiedliche Patientengruppen in Bezug auf das Alter unterschieden.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Asfotase alfa wie folgt bewertet:

a) Patienten im Alter \leq 5 Jahren:

Für Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindesalter aufgetreten ist, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

b) Patienten im Alter $>$ 5 Jahren

Für Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor

Begründung:

Patientengruppenübergreifende Aspekte für die Nutzenbewertung

Alle der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien weisen methodische Mängel auf, sodass hinsichtlich der Validität und Interpretierbarkeit der Studienergebnisse Unsicherheiten bestehen. Wie in der Nutzenbewertung als auch von der EMA im Bewertungsbericht³ zu Asfotase alfa angemerkt, wurde während des Verlaufes der Studien durch diverse Protokolländerungen und Amendements der primäre Endpunkt bzw. die Interpretation des Endpunktes abgeändert und Änderungen an der Dosierung oder der Ein- und Ausschlusskriterien, basierend auf den erhobenen Daten, vorgenommen. So wurden beispielsweise in drei der vier Interventionsstudien die Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von 6 mg/kg/Woche nicht oder nur zum Teil eingesetzt. Die Aussagesicherheit der Studien ist weiterhin limitiert, da aus Mangel an prospektiven parallelen Kontrollgruppen ein Teil der Studienergebnisse als Veränderung zu Baseline analysiert wurden. Vorher-Nachher-Vergleiche, zudem in Verbindung mit einem offenen, unkontrollierten Studiendesign, sind grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotential des zu untersuchenden Wirkstoffes verbunden. Aufgrund der fehlenden Verblindung sowie der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten wies auch die einzige randomisiert kontrollierte Studie ENB-009-10, in der die Therapie Asfotase alfa mit einer Nicht-Behandlung (und nicht mit Placebo) über einen Zeitraum von 24 Wochen verglichen

³ EPAR Asfotase alfa, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003794/WC500194340.pdf, Seite 49

wurde, für die bewerteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential auf. Seitens der EMA wird darüber hinaus die Vielzahl der eingesetzten Teststrategien kritisch betrachtet. Ein verblindetes, kontrolliertes Studiendesign mit Fokus auf wenige relevante Endpunkte wäre für die Aussagesicherheit der Studienergebnisse von Vorteil³. Der pharmazeutische Unternehmer hat, um für einen Teil der Endpunkte die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen, historische Kontrollen (zwei retrospektive Beobachtungsstudien zum natürlichen HPP-Verlauf) durchgeführt. Bei Verwendung historischer Kontrollen ergeben sich jedoch neben den in prospektiven nicht randomisierten Studien auftretenden Verzerrungsmöglichkeiten (z. B. fehlende Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle, Selektionsbias) weitere Störgrößen wie beispielsweise eine im Laufe der Zeit geänderte Indikationsstellung, Diagnostik oder generell verbesserte medizinische Versorgung (z.B. Beatmungstechnologie).

a) Patienten im Alter ≤ 5 Jahren:

Für die Altersgruppe der Patienten bis 5 Jahre wurden die Studien ENB-002-08 (11 Patienten), deren weiterführende Studie ENB-003-08 (10 Patienten) und die Studie ENB-010-10 (59 Patienten) der Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurden zur Unterstützung der Ergebnisse die historische Kontrollstudie ENB-011-10 herangezogen.

Die Studie ENB-002-08 war eine offene, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Phase-II-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Asfotase alfa. Der Ausbruch der Hypophosphatasie lag bei allen Patienten vor dem Alter von 6 Monaten. Das Alter bei Einschluss in die Studie lag zwischen 0,5 und 35 Monaten. Patienten, die diese Studie erfolgreich abgeschlossen hatten, wurden in die Verlängerungs-Studie ENB-003-08 eingeschlossen und bekamen dieselbe Dosis Asfotase alfa verabreicht wie zum Zeitpunkt des Abschlusses von Studie ENB-002-08. Ein Patient brach die Studie ENB-002-08 ab und wurde daher nicht in die Verlängerungsstudie eingeschlossen. Aufgrund zahlreicher Prüfplanänderungen war die Dosierung nicht gleichmäßig über den gesamten Behandlungszeitraum verteilt. Die laut Fachinformation empfohlene Dosierung von Asfotase alfa beträgt 6mg/kg pro Woche. In der Studie wurde jedoch nach einmaliger i.v.-Dosis von 2 mg/kg Asfotase alfa eine Woche später mit 3 mg/kg/Woche s.c. dosiert. Nach einem Monat konnte die Dosierung auf 4,5 mg/kg/Woche oder je nach Outcome auch 6 mg/kg/Woche bzw. 9 mg/kg/Woche gesteigert werden. Die Studie ENB-002-08 dauerte 24 Wochen an und die Studie ENB-003-08 ist mit einer Dauer von 60 Monaten geplant (fortlaufend). Interimsanalysen waren zu verschiedenen Zeitpunkten a priori geplant.

Die ENB-010-10-Studie ist eine 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. Patienten mussten perinatale bzw. infantile (definiert als erstmaliges Auftreten der HPP-Anzeichen/-Symptome vor dem 6. Lebensmonat) HPP haben. In der Studie erhielten die Patienten insgesamt 6 mg/kg/Woche Asfotase alfa (entweder 2 mg/kg/3xWoche oder 1 mg/kg/6xWoche). Nach Beendigung einer 24-wöchigen Erstbehandlung waren alle Patienten zur Weiterbehandlung in der open-label Extension Treatment Period (ETP) geeignet.

Für die Ergebnisdarstellung wurden die Daten der Studien ENB-002-08/003-08 und ENB-010-10 zu Asfotase alfa gepoolt.

Weiterhin wurde zur Unterstützung der Studienergebnisse in dieser Altersgruppe die retrospektive Studie ENB-011-10 zum natürlichen Verlauf der HPP (einschließlich klinischer Progression) als Vergleich mit den gepoolten Daten aus den Interventionsstudien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 der Patienten mit perinataler/infantiler HPP herangezogen. In diese Studie wurden 48 Patienten mit perinataler/infantiler HPP (anhand ihrer Krankenak-

ten) eingeschlossen, von denen zum Zeitpunkt der Datenextraktion 13 Patienten am Leben waren. Das mittlere Alter der lebenden Patienten (N=13) lag bei 506,9 (SD:319,24) Wochen. Im Mittel lag der HPP-Beginn dieser Patienten bei 34,2 Tagen (0–179 Tage). Die ENB-011-10 liefert Daten zum Gesamtüberleben und Überleben ohne invasive Beatmung.

Zu den Endpunkten im Einzelnen:

Mortalität:

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert die Überlebenszeit als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Tod aus jeglicher Ursache. Im Gegensatz dazu wurde für die historische Kontrolle (ENB-011-10) das Gesamtüberleben als Zeitspanne zwischen Geburt und Tod definiert. Um mit der historischen Kontrollgruppe eine vergleichende Überlebensanalyse durchzuführen wurde die Operationalisierung der historischen Kontrolle (Zeit von Geburt bis Ereignis) verwendet.

Angaben der gepoolten Überlebensanalyse für Patienten aus den Interventionsstudien (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) zur Mortalität basieren auf einem Datenschnitt vom 20. November 2013. Insgesamt wurden 37 Patienten aus den Asfotase alfa-Studien und 48 Patienten aus der historischen Kontrollgruppe (ENB-011-10) für den Vergleich herangezogen.

Für Patienten unter Behandlung mit Asfotase alfa war das Gesamtüberleben signifikant gegenüber der historischen Kontrollgruppe verbessert. Während 4 von 37 (10,8 %) Patienten in der Asfotase-Gruppe verstarben, waren dies in der historischen Kontrollgruppe 35 von 48 Patienten (72,9 %) ($p < 0,0001$). Die Patienten in der historischen Kontrollgruppe hatten eine mediane Überlebenszeit von 270,5 Tagen, während bei den mit Asfotase alfa behandelten Patienten die mediane Überlebenszeit noch nicht abgeschätzt werden kann.

Trotz der Unsicherheiten, die mit einem historischen Vergleich verbunden sind, wird davon ausgegangen, dass der natürliche Krankheitsverlauf der Hypophosphatasie aufgrund der bislang fehlenden adäquaten Behandlungsmöglichkeit mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden ist. Somit erscheint für die perinatale/infantile Form ein Vergleich zum objektiven Endpunkt Gesamtüberleben zwischen den Interventionsstudien und der historischen Kontrolle (unter Berücksichtigung der oben genannten Limitationen) plausibel. Bei Verwendung historischer Kontrollen sind erhebliche Verzerrungsmöglichkeiten z. B. aufgrund der fehlenden Strukturgleichheit zwischen Intervention und Kontrolle oder aufgrund des Störfaktors Zeit zu berücksichtigen. Durch den pharmazeutischen Unternehmer wurden diese Unsicherheiten adressiert und Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung des Einflusses des Diagnosejahres auf die Überlebenszeit oder des Alters bei Studieneinschluss durchgeführt. Dabei wurde deutlich, dass insbesondere der Diagnosezeitpunkt (Diagnosejahr) in der historischen Kontrollgruppe einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte: Das Überleben für Patienten, die im Jahr 2000 oder später geboren wurden, war höher als die der Patienten, die vor dem Jahr 2000 ihre Diagnose erhalten hatten. Bezogen auf 37 Asfotase alfa -Patienten vs. 48 Patienten der historischen Kontrolle war die Wahrscheinlichkeit, dass die behandelten Patienten überlebten, höher als bei der historischen Kontrollgruppe – unabhängig vom Diagnosejahr.

Ein weiteres Merkmal war das Alter bei Studieneinschluss. Das mittlere Einschlussalter bei Patienten mit Asfotase alfa-Behandlung lag bei 38 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits mehr als 30 % in der historischen Kontrollgruppe verstorben. Deshalb wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der nur die Patienten aus der historischen Kontrollgruppe herangezogen wurden, die mindestens 38 Wochen überlebten (N=25). Aus den Asfotase alfa-Studien wurden für die Analyse nur die Patienten berücksichtigt, die zum Studieneintritt

jünger als 72 Wochen waren (N=21). Im ausgewerteten Zeitraum starben 12 von 25 Patienten (48 %) in der historischen Kontrollgruppe und 19,0% der mit Asfotase alfa behandelten Patienten. Der Vorteil im Gesamtüberleben bei behandelten Patienten gegenüber Kontrollpatienten war bei dieser Analyse nicht mehr statistisch signifikant ($p=0,1049$). Unter Berücksichtigung des Alters bei Diagnose als auch bei Studieneintritt sowie des Diagnosejahres war der Unterschied im Überleben zwischen der historischen Kontrolle und der Asfotase alfa - Gruppe nicht mehr signifikant (HR 2,49 [95% CI 0,48; 12,83]; $p=0,2765$).

Diese Sensitivitätsanalysen verdeutlichen die mit historischen Kontrollen verbundenen Limitationen. Dennoch können die Ergebnisse gegenüber der historischen Kontrolle für den Endpunkt Mortalität der Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Asfotase alfa zugrunde gelegt werden, da angenommen werden kann, dass sich die beobachteten Therapieeffekte in der klinischen Anwendung bestätigen können, auch wenn das Ergebnis des verbesserten Überlebens unter Asfotase alfa mit einer starken Ergebnisunsicherheit verbunden ist.

Es bleibt unklar, warum vom pharmazeutischen Unternehmer für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens nicht der aktuellste Datenschnitt (vom November 2014) vorgelegt wurde, sondern die Analysen auf dem Datenschnitt vom 20. November 2013 beruhen.

Aufgrund der unterschiedlichen Mortalitätsrate in den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 und der historischen Kontrolle (10,8 % vs. 72,9 %) lässt sich insgesamt ein Zusatznutzen von Asfotase alfa ableiten. Angesichts der bereits diskutierten Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer historischen Kontrolle lassen die Ergebnisse keine quantitative Beurteilung der positiven Effekte in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu.

Morbidität

Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) und beatmungsfreies Überleben

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert das „Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)“ als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Studieneintritts und dem Beginn einer invasiven Beatmung (mit endotrachealer Intubation oder Tracheostomie) oder Tod aus jeglicher Ursache. Im Gegensatz dazu wurde für die historische Kontrolle (ENB-011-10) dieser Endpunkt als Zeitspanne zwischen Geburt und Ereigniseintritt definiert. Um mit der historischen Kontrollgruppe eine vergleichende Überlebensanalyse durchzuführen, wurde die Operationalisierung der historischen Kontrolle (Zeit von Geburt bis Ereignis) verwendet.

Die Analyse bezog sich auf Patienten der Interventionsstudien (gepoolte Analyse der Studien ENB-002/ENB-003 und ENB-010-10), die zu Baseline nicht auf eine Atemunterstützung angewiesen waren, und Patienten aus der historischen Kontrollgruppe (ENB-011-10). Insgesamt wurden 25 Patienten in der Asfotase alfa-Gruppe und 48 Patienten in der historischen Kontrollgruppe für den Vergleich herangezogen. Angaben der gepoolten Überlebenszeitanalyse für Patienten aus den Interventionsstudien (ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10) zum IVFS basieren auf einem Datenschnitt vom 20. November 2013.

Während in der behandelten Patientengruppe 4 von 25 Patienten (16,0 %) ein Ereignis hatten, waren dies in der historischen Kontrollgruppe 36 von 48 Patienten (75,0%) ($p<0,0001$). Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus unterschiedlichen Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität). In der historischen Kontrolle ($n=48$) sind 17 Todesfälle vor mechanischer Beatmung und 19 Ereignisse mit mechanischer Beatmung aufgetreten. In den Interventionsstudien (gepoolte Analyse der Studien ENB-002/ENB-

003 und ENB-010-10) (n=25) traten 1 Todesfall vor mechanischer Beatmung und 3 tatsächliche mechanische Beatmungsergebnisse auf.

Der Endpunkt „Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS) und beatmungsfreies Überleben“ ist patientenrelevant. Invasive Beatmung wird als schwerwiegendes Symptom in dieser Indikation eingestuft.

Aus dem unterschiedlich hohen Anteil der Patienten mit Ereignissen in den Behandlungsgruppen (16 % vs. 75 %) lässt sich ein Zusatznutzen von Asfotase alfa ableiten. Da es sich bei dem Endpunkt IVFS um einen kombinierten Endpunkt (Mortalität und Morbidität) handelt, sind die Limitationen, die sich aus dem historischen Vergleich bezüglich des Gesamtüberlebens ergeben, hier ebenfalls zu berücksichtigen. Daher und aufgrund der bereits diskutierten weiteren Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer historischen Kontrolle lassen die Ergebnisse jedoch keine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.

Mechanische Funktion, Gang, Mobilität

Mechanischen Funktion, Gang und Mobilität wurden anhand der Instrumente BSID-III⁴, PDMS-2⁵ und BOT-2⁶ beschrieben. Aufgrund der Beschränkung des Einsatzes der Instrumente auf bestimmten Altersgruppen, konnten diese Instrumente in ihrer Gesamtheit nicht über den gesamten Studienverlauf durchgehend eingesetzt werden.

Die BSID-III ist ein generisches Instrument zur Untersuchung des Entwicklungsniveaus von Kindern im Alter von 1 bis 42 Monaten. Einzelne Skalen des BSID-III wurden eingesetzt, um Veränderungen in der Grobmotorik, Feinmotorik und kognitiver Entwicklung zu bestimmen. Für die Studie ENB-10-10 liegen Baselinewerte für 38 Patienten vor, jedoch liegen zu Woche 144 nur noch Werte für 3 Patienten vor. Für die Studie ENB-002-08/ENB-003-08 wurde eine grafische Darstellung der altersäquivalenten Patientenwerte vorgelegt.

Der PDMS-2 wurde zur Bestimmung der motorischen Fähigkeiten (sowohl die Grobmotorik wie beispielsweise Reflexe, Balance, Bewegung als auch die Feinmotorik) eingesetzt. In der Regel wurde der PDMS-2 in einem Alter von 43 bis 71 Monaten verwendet, wobei er dabei den BSID-III ersetzte. Diese Skala kam sowohl in der ENB-10-10 als auch in der ENB-002-08/ENB-003-08 Studie nur bei sehr wenigen Patienten zum Einsatz, sodass sich aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussagen ableiten lassen.

Der BOT-2 misst die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (Feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination) von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren. Für die Studie ENB-10-10 wurde eine grafische Darstellung der altersäquivalenten Patientenwerte vorgelegt. Es liegen Baselinewerte für 38 Patienten vor, jedoch liegen zu Woche 144 nur noch Werte für 3 Patienten vor. Für die Studie ENB-002-08/ENB-003-08 liegen nur für 5 Patienten Daten vor, die nicht aggregiert wurden und unterschiedliche Beobachtungszeiträume betreffen.

Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt, jedoch handelt es sich um ein offenes, unkontrolliertes Studiendesign mit Vorher-Nachher-Vergleich. Obwohl alle vorgelegten Daten Verbesserungen in den erhobenen Skalen darstellen, lassen sich keine validen Aussagen aus den Ergebnissen hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens ableiten. Bei allen eingesetzten Instrumenten ist die Relevanz einer Veränderung unklar, da keine Informationen zum klinisch relevanten Unterschied bei HPP-Patienten vorliegen.

⁴ Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition

⁵ Peabody Developmental Motor Scales-2

⁶ Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency – Second Edition

Anthropometrische Parameter

Die anthropometrischen Parameter können, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen. Die ermittelten Z-Scores basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische Z-Scores wurden nicht berücksichtigt. Spezifische Wachstumsdiagramme für Kinder mit Hypophosphatasie sind nicht verfügbar.

Sowohl in der Studie ENB-010-10 als auch in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 zeigten sich während des Studienverlaufes eine steigende Tendenz der durchschnittlichen Körpergröße- und Gewichts-Z-Scores. In der Studie ENB-010-10 änderte sich der Körpergröße- und Gewichts-Z-Score von Baseline zu Woche 168 im Mittel um 0,24 bzw. 0,26 (Baseline -3,11 bzw. -3,17), in der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 änderte sich der Z-Score für Körpergröße im Mittel um 0,69 (Baseline -4,14) und für Gewicht um 2,46 (Baseline -3,40) zu Woche 288.

Aufgrund der Limitationen hinsichtlich der Aussagesicherheit von Vorher-Nachher-Vergleichen, insbesondere in Verbindung mit einem offenen, unkontrollierten Studiendesign, ist das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht quantifizierbar.

Knochenmineralisierung

In den Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-10-10 wurden als primäre Endpunkte zur Messung der Knochenmineralisierung die RGI-C- und RSS-Scores⁷ eingesetzt.

Die Ratingskala RGI-C bewertet Veränderungen der HPP-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3. Dabei bedeutet -3: starke Verschlechterung der mit HPP assoziierten Rachitis, und +3: fast komplette oder komplette Abheilung der mit HPP assoziierten Rachitis jeweils verglichen mit Baseline.

Die RSS wurde eingesetzt, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0–10 zu bewerten. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung der Surrogatendpunkte (Knochenmineralisierung) auf patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerzen, Atemfunktion, Mobilität, Gehvermögen, Mortalität) darzulegen. Vor diesem Hintergrund werden die RGI-C und RSS als rein radiologische Endpunkte als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt, da zudem über die Erhebung der Endpunkte zur Knochenmineralisierung hinaus direkt patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht. Ein Zusatznutzen von Asfotase alfa lässt sich daher für diesen Endpunkt nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse/ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/ Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse / unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

⁷ RGI-C = Radiografische Gesamteinschätzung der Veränderungen im Rachitisschweregrad; RSS = Rickets Severity Scale

In die Auswertungen der oben genannten Endpunkte wurden alle in die Studien ENB-002-08/ENB-003-08 und ENB-010-10 eingeschlossenen Patienten mit einbezogen (N=70). Alle Patienten in den Studien hatten im Verlauf der Behandlung mit Asfotase alfa mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Bei ca. 63% der Patienten trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. 8,6% der Patienten mussten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung unterbrechen. Zu den häufigsten Ereignissen zählten Reaktion an der Injektionsstelle (58,6%). Zu den von der EMA mit besonderem Interesse betrachteten UEs zählen Lipohypertrophie, Kraniosynostose und ektopische Kalzifikationen (Kalzifizierungen der Augen (Bindehaut und Hornhaut) sowie Nephrokalzinosen).

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind aufgrund fehlender Kontrolldaten und der geringen Patientenpopulation in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für den Patienten bedeutend eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der von besonderem Interesse diskutierten UE können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten und insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der beschriebenen Limitationen der Studie nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Asfotase alfa.

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

Fazit:

Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die Ergebnisse zur Gesamtmortalität und zum Überleben ohne invasive Beatmung / beatmungsfreies Überleben, die einen Zusatznutzen für Asfotase alfa zeigen. Unter der Annahme, dass der natürliche Krankheitsverlauf der Hypophosphatasie, auch aufgrund der bislang fehlenden adäquaten Behandlungsmöglichkeiten, mit einer hohen Mortalitätsrate und schwerwiegenden Symptomen einhergeht, wird es als angemessen erachtet trotz der Unsicherheiten, die mit einem historischen Vergleich und einarmigen Studien verbunden sind, die Studienergebnisse zur Gesamtmortalität und zum Überleben ohne invasive Beatmung / beatmungsfreies Überleben für die Bestimmung des Zusatznutzens heranzuziehen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich aus dem historischen Vergleich und aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen ergibt. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie und des historischen Vergleiches sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Asfotase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

b) Patienten im Alter > 5 Jahren

Patienten im Alter 5 - 12 Jahren

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asfotase alfa für die Population der Kinder und Jugendliche mit HPP im Alter von ≥ 5 und ≤ 12 Jahren wird die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 zugrunde gelegt.

Studie ENB-006-09 war eine offene, nach Dosisschema (6 mg/kg/Woche vs. 9 mg/kg/ Woche) randomisierte Studie, in die 13 Patienten aufgenommen wurden. Die offene einarmige Studie ENB-008-10 Studie ist die weiterführende Studie der ENB-006-09 und schloss 12 Patienten, die die Studie ENB-006-09 abgeschlossen hatten, ein. Bei 5 Patienten war die Hypophosphatasie vor dem Alter von 6 Monaten ausgebrochen, bei 8 Patienten nach dem Alter von 6 Monaten. Das mediane Alter der Patienten bei Einschluss in die Studie lag bei 8,8 Jahren wobei 2 Patienten 12 Jahre und 11 Patienten unter 12 Jahre waren.

Die Dauer der Studie ENB-006-09 betrug 24 Wochen, die Studie ENB-008-10 war mit einer Dauer bis zu 42 Monate (laut Studienbericht) bzw. bis zu 72 Monaten (laut Dossier) geplant. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von Asfotase alfa ist 6mg/kg pro Woche. Diese Dosierung kam in den ersten 24 Wochen nur in einer der zwei Interventionen zum Einsatz. Während der Verlängerungsphase (ENB-008-10) bekamen alle Patienten (N=12) zu Beginn 3mg/kg pro Woche. Mit der 4. Prüfplanänderung erhöhte sich die Dosis auf 6mg/kg pro Woche. In der Ergebnisdarstellung im Beschluss wird keine Unterscheidung anhand der Dosierung getroffen und die Ergebnisse beider Studienarme gemeinsam dargestellt.

Die retrospektive Beobachtungsstudie ist ALX-HPP-502 (N=32) untersuchte den natürlichen Krankheitsverlauf bei Patienten mit juveniler HPP. Diese Studie diente als historische Kontrolle der Studien ENB-006 für die Endpunkte Wachstum und Verbesserung der HPP-assoziierten Rachitis (gemessen am RGI-C). Alle 32 in diese Studie aufgenommene Patienten hatten juvenile HPP, definiert als erstmaliges Auftreten von der HPP-Symptomatik im Alter von ≥ 6 Monaten bis < 18 Jahren. Das mittlere Alter bei erstmaligem Auftreten der HPP-Symptomatik lag bei 17,5 Monaten. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Datenextraktion lag bei 18,85 Jahren (7,7 Jahre -31,6 Jahre).

Zu den Endpunkten im Einzelnen:

Mortalität:

Der Endpunkt Mortalität wurde in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 nicht explizit erhoben, daher kann hinsichtlich der Mortalität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität:

Knochenmineralisierung

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie ENB-006-09/ENB-008-10 die Knochenmineralisierung anhand des RGI-C erhoben. Es wird hinsichtlich der Relevanz des Endpunktes auf die Ausführungen in der Altersgruppe < 5 Jahre verwiesen. Darüber hinaus beziehen sich die durchgeführten Untersuchungen zur Validität des RGI-C ausschließlich auf Patienten unter 13 Jahre. In der vorliegenden Patientengruppe war ein Teil der Patienten zu Studienende bereits über 13 Jahre, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass für einen Teil der Patienten die durchgeführten Untersuchungen zur Validität nicht relevant waren.

Ein Zusammenhang zwischen RGI-C und patientenrelevanten Endpunkten wurde nicht ausreichend dargelegt (z.B. keine Validierung mit externen Studiendaten, keine Korrelation auf

Effektebene). In der Patientenpopulation der über 13-Jährigen fehlen jegliche Untersuchungen zur Validität. Damit ist die Validität des RGI-C als Surrogat für Morbidität nicht belegt.

Motorische Funktion (6-Minuten-Gehtests)

Daten zur Bestimmung der Verbesserung der Gehfähigkeit wurden mittels des 6-Minuten-Gehtests erhoben. Mit dem 6-Minuten-Gehtest wurde die Strecke eines Korridors bestimmt, die die Patienten innerhalb von sechs Minuten unter zu Hilfenahme von Gehhilfen jeglicher Art und variabel (auch Rollstühle, Rollatoren usw.) zurücklegen konnten. Es liegen jedoch keine Daten vor, wieviel Patienten tatsächlich eine Gehhilfe benötigten, welche Gehstrecken zurückgelegt wurden oder ob gleiche Bedingungen für die Patienten vorlagen. Die innerhalb der 6 Minuten zurückgelegte Entfernung wurde in Meter angegeben und als zusätzliche Angabe den prozentualen erwartbaren Wert im Vergleich zu gesunden Kindern (Geschlecht, Alter und Größe der Patienten berücksichtigend). In der kombinierten AA-Gruppe (N=13) zeigte sich im Median eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke im Vergleich zum Baseline um 124,00 Meter ($p < 0,0001$) zu Woche 24 und um 221,00 Meter ($p < 0,0001$) zu Woche 240. Ausgehend von 60,98 % des vorhergesagten Wertes für gesunde Kinder stiegen die medianen erwartbaren Prozente in Woche 24 um 17,66 % und in Woche 240 auf 25,85 %.

Zur Validität und zum minimalen klinisch relevanten Unterschied in der HPP-Population (unter Berücksichtigung der verschiedenen Altersklassen) liegen keine Informationen vor. Somit ist die Relevanz der dargestellten Veränderungen im 6MWT unklar, weshalb auf der Grundlage des Endpunktes 6MWT keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden kann.

Motorische Funktion (BOT-2⁶)

Zu Beginn der Studie ENB-006 lag der standardisierte Wert für den medianen Laufgeschwindigkeits- und Agilitätswert bei 3,00 Punkten (N=13) und verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Baseline um 8,00 Punkte bis zur Woche 240 ($p < 0,0001$). Der standardisierte Wert für den medianen Kraftwert lag bei 4,00 Punkten und verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Baseline um 9,00 Punkte bis zur Woche 240 ($p < 0,0001$). Zum minimalen klinisch relevanten Unterschied in der HPP-Population liegen keine Informationen vor.

Schmerzen/Behinderung (POSNA PODCI⁸)

POSNA PODCI ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen und wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen entwickelt. Die standardisierten Scores reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.

Das PODCI wurde während des Studienverlaufes eingesetzt, um den Funktionsstatus der Patienten zu bewerten. Zu Beginn der Erhebung lag der mediane standardisierte Wert für die Asfetase alfa-Gruppe (N=13) bei 27,0 und verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Baseline um 22,5 Punkte bis zur Woche 240.

⁸ Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument

Bei Kindern ≤ 10 Jahren füllten die Eltern die Elternversion des POSNA-PODCI-Fragebogens aus. Kinder, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns 11 Jahre waren, füllten die Fragebogenversion für Heranwachsende selbstständig aus.

Laut Studienbericht basiert die Ergebnisanalyse auf den Daten des Elternfragebogens.

Beeinträchtigung im täglichen Leben und Schmerzen werden als patientenrelevante Endpunkte bewertet. Allerdings liegen keine Informationen zur Validität des POSNA PODCI bei Kindern mit HPP vor. Ebenfalls ist die klinische Relevanzschwelle in dieser Population nicht bekannt. Bei der Interpretation der Eltern- bzw. Kinderfragebögen wären zudem unterschiedliche Ergebnisse zur Validität zu beachten.

Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen, der fehlenden Kontrollgruppe und fehlender Werte zur Abschätzung der klinischen Relevanz kann keine Aussage zum Ausmaß der Zusatznutzens für diesen Endpunkt abgeleitet werden.

Anthropometrische Parameter

Zu Beginn der Studie lag der mediane Z-Score in der kombinierten Asfetase alfa-Gruppe für die Körpergröße bei -1,26 und der Z-Score für das Gewicht bei -1,21. Im Hinblick auf die Körpergröße zeigte sich in der Woche 240 im Vergleich zum Baseline eine signifikante Verbesserung des Z-Scores im Median um 0,65 ($p=0,0017$). Für das Gewicht zeigte sich in der Woche 240 ($p=0,0003$) im Vergleich zum Baseline eine signifikante Gewichtsverbesserung im Z-Score um +1,23.

Die Ergebnisse im Vergleich zu Baseline können als nicht valide erachtet werden. Bei Patienten, die die ersten Krankheitsjahre überleben, kommt es bei Eintritt in das Jugendalter häufig zu einer spontanen Verbesserung bezogen auf Symptomatik und den Verlauf der Erkrankung. Daten, die in dieser Altersgruppe erhoben wurden, lassen keine Abgrenzung der potentiellen Therapieeffekte von einem natürlichen Verlauf zu. Ein Vergleich zu den Daten zu Behandlungsbeginn von vor 5 Jahren ist somit nicht aussagekräftig.

Die durchgeführten Baselinevergleiche lassen keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu. Neben verzerrenden Aspekten, wie der geringen Studiengröße, unvollständiger Validierung von Messinstrumenten, dem offenen Studiendesign, einer teilweise nicht zulassungskonformen Dosierung und der Begleitmedikation ist insbesondere durch die Möglichkeit einer natürlichen Rückbildung von HPP-Symptomen in der untersuchten Altersklasse von einem potentiell hoch verzerrten Ergebnis der Baselinevergleiche auszugehen.

Die Daten im Vergleich zu der historischen Kontrolle zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es ist bei der Interpretation der vergleichenden Daten der historischen Kontrolle mit den Daten der ENB-006-09/ENB-008-10 zu berücksichtigen, dass diese mit einem sehr hohen Verzerrungspotential behaftet sind. Im Gegensatz zur perinatal/infantilen Form ist die Patientenpopulation der juvenilen HPP hinsichtlich der klinischen Symptome heterogener zusammengesetzt. Dies ist bedingt durch die Definition des HPP-Beginns zwischen ≥ 6 Monaten und < 18 Jahren und dem damit einhergehenden unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung der Patienten. Darüber hinaus wurden in der Interventionsstudie EBN-006/EBN-008 circa 60 % der Patienten mit juveniler und 30 % mit infantiler HPP eingeschlossen, während die historische Kontrollstudie ALX-HPP-502 ausschließlich Patienten mit juveniler HPP enthielt. Es muss daher von Ungleichgewichten in den Baseline-

Charakteristika, auch hinsichtlich nicht gemessener Variablen, ausgegangen werden, wodurch ein hohes Risiko für Confounding entsteht.

Aufgrund dessen werden diese vergleichenden Daten mit der historischen Kontrolle nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie ENB-006-09/ENB-008-10 vor, daher kann hinsichtlich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Asfotase alfa stehen im EPAR als von besonderem Interesse diskutierten UE (Reaktionen an der Injektionsstelle, Lipohypertrophie, Kraniosynostose, Ektopische Kalzifikation) gegenüber. Bei den 13 Studienteilnehmern traten Reaktionen an der Injektionsstelle bei 12 (92,3 %), Lipohypertrophie bei 8 (61,5 %), Kraniosynostose bei 7 (53,8 %) und Ektopische Kalzifikation bei 6 (46,2 %) auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse waren nicht zu verzeichnen.

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind aufgrund fehlender Kontrolldaten und der geringen Patientenpopulation in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für den Patienten bedeutend eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der von besonderem Interesse diskutierten UE können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten und insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der beschriebenen Limitationen der Studie nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Asfotase alfa.

Patienten im Alter > 12 Jahren

Für die Altersgruppe der Patienten über 12 Jahre wurden die Studie ENB-009-10 herangezogen. Bei der ENB-009-10 handelte es sich um eine während der ersten 24 Wochen randomisiert kontrollierte open-label Studie mit einem anschließenden einarmigen Studiendesign. In der Studie wurden die eingeschlossenen Patienten (N=19) auf drei unterschiedliche Studienarme randomisiert: 1 x tägliche s.c. Dosis von 0,3 mg/kg (2,1 mg/kg/Woche) Asfotase alfa (N=7), 1x tägliche s.c. Dosis von 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche) Asfotase alfa (N=6) oder keine Behandlung (unbehandelte Kontrollgruppe) (N=6). Die Patienten mit infantiler, juveniler oder adulter HPP waren bei Studienbeginn im Alter von 13 bis 66 Jahren.

Hinsichtlich der Zulassungspopulation ist anzumerken, dass bei 2 von 19 Patienten HPP erst im Erwachsenenalter auftrat und von einem Patienten keine Angaben diesbezüglich vorlagen. Die restlichen Patienten wiesen einen juvenilen (N=12) bzw. infantilen HPP-Beginn (N=4) auf. Nach Abschluss der 24-wöchigen Kontrollphase erhielten die Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls die AA-Therapie, sodass es sich nach der 24. Woche um eine unkon-

trollierte Studie handelte. In der Open-Label-Extensionsphase wurden alle Patienten täglich mit 0,5 mg/kg (3,5 mg/kg/Woche) für etwa 24 weitere Wochen behandelt. Danach (Woche 48) wurde die Dosis auf 6 mg/kg/Woche erhöht. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, die Behandlungsdauer aller Patienten beträgt derzeit mindestens 96 Wochen.

Zu den Endpunkten im Einzelnen:

Mortalität:

Der Endpunkt Mortalität wurde in der Studie ENB-009-10 nicht explizit erhoben.

Morbidität

Motorische Funktion (6-Minuten-Gehtests)

Nach 24 Wochen Behandlung mit Asfotase alfa zeigte sich bei 12 von 13 eingeschlossenen Patienten eine mittlere Verbesserung um 8,8 Prozentpunkte im erreichten Anteil des vorhergesagten Wertes der 6-Minuten-Gehstrecke, während in der unbehandelten Kontrollgruppe 3 von 6 Patienten aufgrund körperlicher Beeinträchtigungen nicht in der Lage, 6 Minuten zu gehen. Die 3 Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe, die in der Lage waren die 6-Minutengehstrecke zu absolvieren, erreichten eine Verbesserung von 1,6 Prozentpunkte im erreichten Anteil des vorhergesagten Wertes. Die Baseline-Mittelwerte und Mediane in der Kontrollgruppe waren deutlich niedriger als in der kombinierten AA-Gruppe und den einzelnen Interventionsgruppen. Der Vergleich zwischen der AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Motorische Funktion (BOT-2⁶)

Zu Beginn der Erhebung lag der Gesamtscore für den medianen Laufgeschwindigkeits- und Agilitätswert für die kombinierte AA-Gruppe (N=13) bei 6,0 Punkten und verbesserte sich im Vergleich zum Baseline um 4,0 Punkte bis zur Woche 24 ($p < 0,0001$) und um 3,5 Punkte bis zur Woche 192. Der Gesamtscore für den medianen Kraftwert lag in der kombinierten AA-Gruppe bei 12,0 Punkten und verbesserte sich im Vergleich zum Baseline um 3,0 Punkte bis zur Woche 24 ($p = 0,0001$) und um 1,0 Punkte bis zur Woche 240 ($p < 0,0001$). In beiden Subtests zeigte sich für die einzelnen Dosierungsgruppen 2,1 mg/kg/Woche und 3,5 mg/kg/Woche eine Verbesserung zu Woche 24 und 192 im Vergleich zum Baseline. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Motorische Funktion (LEFS⁹)

Der LEFS ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der funktionellen Einschränkungen in den unteren Extremitäten anhand von 20 Fragen zu Aktivitäten im Alltag (z. B. aus der Badewanne steigen, einen Gegenstand aufheben, 10 Treppenstufen steigen, auf unebenem Untergrund rennen).

Nach 24 und 192 Wochen Behandlung mit AA zeigte sich in der kombinierten AA-Gruppe (N=13) jeweils eine mediane Verbesserung um 5,0 Punkte im Vergleich zum Baseline. Die unbehandelte Kontrollgruppe (N=6) verbesserte sich im Vergleich zum Baseline zu Woche 24 (ohne AA-Exposition) um 2 Punkte und zu Woche 48 (unter AA-Exposition) um 8,0 Punkte. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

⁹ Lower Extremity Functional Scale

Schmerzen

BPI-SF¹⁰

Der BPI-SF ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der innerhalb der letzten 24 Stunden wahrgenommenen Schmerzen. Der Bogen enthält Items zur Schmerzintensität (4 Items, sensorische Dimension), Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (7 Items, reaktive Dimension) und Schmerzentlastung, Schmerzqualität und Einschätzung der Schmerzursache.

Auf Skalen von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste Schmerzen) wird jeweils die Intensität der „stärksten“, „marginalen“, „durchschnittlichen“ Schmerzen und „Schmerzen im Moment“ beschrieben. Hier werden Punktwerte für die einzelnen Items angegeben. Für die reaktive Dimension wird ein durchschnittlicher Punktwert angegeben. Ein niedrigerer Wert wird mit weniger Schmerz assoziiert.

Nach 24 Wochen zeigte sich sowohl in der kombinierten AA-Gruppe (N=13) als auch in den einzelnen Dosierungsgruppen (2,1 mg/kg/Woche [N=7] und 3,5 mg/kg/Woche [N=6]) eine Verringerung des Schmerzscore im Vergleich zum Baseline. So reduzierte sich der mediane Schmerzscore in der kombinierten AA-Gruppe zu Woche 24 um 2 Punkte und zu Woche 192 um 4 Punkte. In der unbehandelten Kontrollgruppe (N=6) verringerte sich der Schmerzscore im Vergleich zum Baseline zu Woche 24 (ohne AA-Exposition) um 4 Punkte und zu Woche 48 (unter AA-Exposition) um 0,4 Punkte. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Wachstum

Der Endpunkt Wachstum wurde nur für die adoleszenten Patienten erhoben. Dies umfasste 3 Patienten in der AA-Gruppe und 3 Patienten in der unbehandelten Kontrollgruppe. Im Hinblick auf die Wachstumsparameter (Körpergröße und Gewicht) zeigte sich im Laufe der Zeit eine Verbesserung, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahl kritisch zu interpretieren ist. Der Vergleich zwischen der kombinierten AA-Gruppe und der unbehandelten Kontrollgruppe zu Woche 24 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

In den Morbiditätsendpunkten traten keine signifikanten Unterschiede im Schmerzverhalten (BPI-SF) und hinsichtlich Funktionseinschränkungen der unteren Extremitäten (LEFS) nach 24 Wochen Asfotase alfa-Behandlung im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe auf. Deskriptiv wurde in diesen Endpunkten während der Langzeittherapie eine Verbesserung im Vergleich zum Baseline gesehen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie ENB-009-10 vor, daher kann hinsichtlich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Nebenwirkungen

¹⁰ Brief Pain Inventory Short Form

Den positiven Effekten von Asfotase alfa stehen im EPAR als von besonderem Interesse diskutierte UE (Reaktionen an der Injektionsstelle, Lipohypertrophie, Kraniosynostose, Ektopische Kalzifikation) gegenüber. Bei den 19 Studienteilnehmern¹¹ traten Reaktionen an der Injektionsstelle bei 18 (94,7 %), Lipohypertrophie bei 4 (21,1%) und Ektopische Kalzifikation bei 9 (47,4 %) auf. Eine Kraniosynostose wurde nicht festgestellt.

Ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse war nicht zu verzeichnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 7 (36,8 %) der 19 Studienteilnehmer auf, zwei dieser SUE waren bereits in der unbehandelten Kontrollgruppe der Studie vor der 24. Woche aufgetreten.

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen sind aufgrund fehlender Kontrolldaten und der geringen Patientenpopulation in ihrer Aussagekraft eingeschränkt bewertbar. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für den Patienten bedeutend eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der von besonderem Interesse diskutierten UE können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten und insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der beschriebenen Limitationen der Studie nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Asfotase alfa.

Fazit:

Entscheidungsrelevant sind in der Altersgruppe > 5 Jahre die Ergebnisse der Studien für die Patienten 12- 66 Jahre (Studie ENB-009-10) und der Patienten der Altersgruppe 5 – 12 Jährigen (ENB-006-09/ENB-008-10). Eine sehr hohe Unsicherheit besteht hinsichtlich der Wirksamkeit bei juveniler HPP. Zwar zeigen die Daten in der Altersklasse 5–12 Jahre einen Vorteil für Asfotase alfa im Endpunkt Wachstum sowie eine Verbesserung der motorischen Funktion, jedoch lassen sich die Ergebnisse aufgrund fehlender Kontrolle und Unsicherheiten hinsichtlich der klinischen Relevanz der Veränderungen zu Baseline nur eingeschränkt interpretieren.

In der Altersklasse der 13- bis 66-jährigen Patienten konnte nach 24-Wochen Behandlung mit Asfotase alfa für keinen patientenrelevanten Endpunkt (motorische Funktion, Schmerzen und Behinderung) ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber einer unbehandelten Kontrolle gezeigt werden. Auch die weiteren Studiendaten lassen u.a. aufgrund der fehlenden Kontrolle keine quantitativen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu.

Ein (kontrollierter) Beobachtungszeitraum von 24 Wochen wird als zu kurz angesehen, um Effekte von AA, wie z.B. eine durch eine verbesserte Knochenstruktur vermittelte Funktionsverbesserung nachzuweisen.

Aufgrund der methodischen Limitationen der Studien sowie der insgesamt eingeschränkten Evidenzgrundlage stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Asfotase alfa auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Damit ist eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zu-

¹¹ umfasst die Studie AA (ENB-009-10, N=13) und unbehandelte Kontrolle (ENB-009-10, N=6), ab Woche 24 erhielten alle die Behandlung mit AA (UE kumulativ über den gesamten Studienverlauf)

satznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Diese ergeben sich zum einen aus den mit der Zulassung von Asfotase alfa verbundenen Auflagen (dazu 1.).

Zum Anderen hält 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 (dazu 2.).

1. Erfüllung der mit der Zulassung verbundenen Auflagen

Das Arzneimittel Strensiq® mit dem Wirkstoff Asfotase alfa wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen gemäß Art. 14 Abs. 8 Verordnung (EG) 726/2004 iVm Artikel 22 der Richtlinie 2001/83/EG .

Demnach kann in Ausnahmefällen und nach Konsultation des Antragstellers die Genehmigung für das Inverkehrbringen unter bestimmten Bedingungen, die insbesondere die Sicherheit des Arzneimittels, die Information der zuständigen Behörden über alle Zwischenfälle im Zusammenhang mit seiner Anwendung und die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen, erteilt werden. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen kann nur erteilt werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass er aus objektiven und nachprüfbaren Gründen keine vollständigen Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zur Verfügung stellen kann, und muss auf einem der in Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG genannten Gründe beruhen. Die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist von der jährlichen Neubeurteilung dieser Bedingungen abhängig.

Aus diesem Grund hat die EMA die Zulassung von Asfotase alfa mit der Auflage verbunden, dass der pharmazeutische Unternehmer der Zulassungsbehörde weitere umfassende klinische Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Asfotase (Strensiq®) zur Prüfung vorlegt. Hierzu soll er ein prospektives Register einrichten (s. EPAR zu Strensiq®, Seite 91), um u.a. Daten zur Langzeitwirksamkeit, -sicherheit und Lebensqualität zu erfassen.

Mit diesen Maßnahmen wird jedoch lediglich gewährleistet, dass Daten generiert werden sollen, die eine Prüfung ermöglichen, ob das Arzneimittel nach Erteilung der Zulassung auch weiterhin im Hinblick auf seine Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die sich aus § 2

Abs.1 Satz 3, § 12 Abs.1 SGB V ergebenden Mindestanforderungen für seine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erfüllt. Für die Bewertung des Nutzens von Asfotase alfa nach § 35a Abs.1 SGB V, mit der die Grundlagen für eine zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten mit diesem Arzneimittel bestimmt werden sollen, sind jedoch weitergehende Maßnahmen erforderlich.

2. Zu dem Erfordernis weiterer Maßnahmen zur Gewinnung von wissenschaftlicher Erkenntnis

Der Beschluss über die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels für seltene Leiden nach 5.Kapitel § 12 Nr.1 VerfO ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Ausmaß des Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen auf der Grundlage von wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Studien gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65).

Die Besonderheiten seltener Erkrankungen rechtfertigen es grundsätzlich nicht, die sich aus § 2 Abs.1 Satz 3 SGB V ergebenden Evidenzanforderungen an die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden abzusenken.

Die dem zulassungsgemäßen Einsatz des Arzneimittels zugrunde liegende Therapiesituation ist jedoch durch besondere Umstände geprägt, die es ausnahmsweise als begründet erscheinen lassen, von dem Erfordernis der Durchführung und Vorlage einer weiteren, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Arzneimittels abzusehen. Diese ergeben sich insbesondere daraus, dass derzeit keine Behandlungsalternativen zur langfristigen Enzyersatztherapie für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation, darunter eine besonders schutzbedürftige Patientenpopulation (Säuglinge und Kinder), verfügbar sind.

Vor diesem Hintergrund hält der G-BA es für die Gewinnung von weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen als Voraussetzung für eine hinreichend sichere Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Asfotase alfa hinsichtlich der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) für gerechtfertigt, aber auch erforderlich, dass der pharmazeutische Unternehmer die Einrichtung eines klinischen Registers veranlasst, in dem ergänzend zu den Anforderungen der EMA zusätzliche Daten für die in Deutschland mit Asfotase alfa behandelten Patienten erfasst werden. Auf diese Weise sollen für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Daten zu patientenrelevanten Endpunkten generiert werden, die mit dem im Rahmen des von der EMA geforderten Registers ggf. nicht vollständig und nicht hinreichend repräsentativ für die deutsche Versorgungssituation erhoben werden können. Die Ermittlung solcher Daten dient zugleich dem mit der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V verfolgten Zweck, eine Beurteilungsgrundlage für die Bestimmung von Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels zu schaffen und damit eine wirtschaftliche Verordnung des Arzneimittels sicherzustellen.

Zum Ablauf der Befristung sind dem G-BA aus dem Register sowie aus den Extensionsstudien ENB-008-10 und ENB-009-10 und der Phase-2a-Studie Daten vorzulegen, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Asfotase alfa ermöglichen und geeignet sind, den in den vorstehenden Ausführungen unter 2.1 beschriebenen Unsicherheiten im Hinblick auf die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens abzuwehren. Es ist anzustreben, dass in das Register alle Patienten eingeschlossen werden, bei denen in Deutschland Asfotase alfa angewendet wird.

Hierfür wird insgesamt eine Frist bis zum 1. Dezember 2018 Jahren als angemessen erachtet.

Zu den konkreten Anforderungen seitens des G-BA an die zum Fristablauf vorzulegenden Daten und zur Ausgestaltung des Registers kann der pharmazeutische Unternehmer eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA anfordern.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Asfotase alfa erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier für das Arzneimittel Asfotase alfa (Strensiq®) einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Asfotase alfa aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Die Zielpopulation von ca. 1000 Patienten umfasst alle Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist unabhängig vom Alter.

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, die aufgrund der nicht genauen Abschätzbarkeit abgerundet wurden. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

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: 4. Februar 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003794/WC500194337.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 „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Dies bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nicht möglich war, vollständige Informationen über das Arzneimittel zu erlangen. Die EMA wird sämtliche neuen Informationen prüfen, die verfügbar gemacht werden, und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gegebenenfalls aktualisieren.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung ist Patienten und Betreuungspersonen vorgeschriebenes Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen¹², 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.

In den Studien zu Asfotase alfa wurden nur Patienten bis 65 Jahre eingeschlossen. Insgesamt ist die Datenlage für erwachsene Patienten sehr limitiert. So werden Untersuchungen seitens der Zulassungsbehörden gefordert, um weitere Daten hinsichtlich der Dosierung bei Erwachsenen zu sammeln.

Weiterhin wurden keine Patienten jünger als 5 Jahre mit juvenilem Beginn der Hypophosphatasie untersucht (Erkrankungsbeginn \geq 6 Monate).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

Kosten der Arzneimittel:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch an Durchstechflaschen ermittelt.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen wöchentlichen Gaben an Injektionen bzw. als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Zur Darstellung der Kosten

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Dabei werden das günstigste und das teuerste Therapieschema als Spanne angegeben.

Behandlungsdauer:

¹² Siehe EMA: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels,

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Für die Kosten wird die Dosierung der laut Fachinformation empfohlenen Dosierungsschemata von 2 mg/kg Körpergewicht bei 3 x wöchentlicher subkutaner Injektion oder von 1 mg/kg Körpergewicht bei 6 x wöchentlicher subkutaner Injektion angegeben.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr ¹³ |
|--------------------------|------------------|--|
| Asfotase alfa | 3 x wöchentlich | 156 |
| | 6 x wöchentlich | 312 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. (durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg für Patienten über 18 Jahre).

Bei Patienten unter 18 Jahren variieren die Körpergewichte sehr stark, sodass kein Durchschnittswert für die einzelnen Altersgruppen aus der amtlichen Repräsentativstatistik angegeben werden kann. Für die Berechnung des Verbrauchs der günstigsten Therapieoption wird ein Körpergewicht von ≤ 9 kg in einem Dosierungsschema 3 x wöchentlich 2 mg/kg Körpergewicht angenommen.

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Dosierung ¹⁴ | Menge pro Packung (Durchstechflasche) | Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflaschen) |
|---------------------------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Asfotase alfa KG = 76,3 kg | 80 mg | 3/Woche 152,6 mg 6/Woche 76,3 mg | 12 x 0,8 ml | 312 x 0,8 ml (100 mg/ml; 80 mg) |
| Asfotase alfa KG ≤ 9 kg | 18 mg | 3/ Woche 18 mg | 12 x 0,45 ml | 156 x 0,45 ml (40 mg/ ml; 18 mg) |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|-------------------------------|---|
|--------------------------|-------------------------------|---|

¹³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

¹⁴ 2 mg/kg Körpergewicht bei 3 x wöchentlicher oder von 1 mg/kg Körpergewicht bei 6 x s.c. Injektion

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|-------------------------------|---|
| Asfotase alfa 80 mg | 98850,57 € | 93204,00 € [1,77 € ¹⁵ ; 5644,80 € ¹⁶] |
| Asfotase alfa 40 mg | 49430,35 € | 46606,18 € [1,77 € ¹⁵ ; 2822,40 € ¹⁶] |
| Asfotase alfa 28 mg | 34604,28 € | 32626,83 € [1,77 € ¹⁵ ; 1975,68 € ¹⁶] |
| Asfotase alfa 18 mg | 22249,23 € | 20977,38 € [1,77 € ¹⁵ ; 1270,08€ ¹⁶] |

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel entsprechend der Fach-oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. Juni 2015 (eingegangen am 17. Juni 2015) eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 12. August 2015 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. September 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. September 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inver-

¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁶ Rabatt nach § 130 a SGB V

kehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Asfotase alfa ist der 1. Oktober 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 4. Januar 2016 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 25. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|----------------------------------|---|
| AG § 35a | 4. August 2015 | Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. August 2015 | Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Dezember 2015 | Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Dezember 2015 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 2. Februar 2016 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Februar 2016 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 16. Februar 2016 1. März 2016 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. März 2016 | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 17. März 2016 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken