

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 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 21. April 2016 (BAnz AT 09.05.2016 B5), wie folgt zu ändern:

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

Beschluss wurde aufgehoben

Asfotase alfa

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 28. August 2015]:

Strensiq ist indiziert als Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen die Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist, um die Knochenmanifestationen der Krankheit zu behandeln.¹

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Asfotase 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 10 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.

a) Patienten im Alter \leq 5 Jahren:

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

b) Patienten im Alter $>$ 5 Jahren

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

¹ Fachinformation zu Asfotase alfa (Strensiq®), Stand: Dezember 2015

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

Zu a) Altersgruppe 0 - ≤ 5 Jahre mit perinataler/infantiler HPP

Mortalität				
Gesamtüberleben^{3;4}				
Gruppe	N*	Patienten mit Ereignissen n (%)	Medianes OS Tage [95% KI]	Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95% KI]; p-Wert
Historische Kontrolle (ENB-011-10)	48	35 (72,9%)	270,5 Tage [155,00; 428,00]	<i>Unadjustierte Analyse:</i> ⁴ HR 10,9 [3,86; 30,81]; p<0,0001 <i>Sensitivitätsanalyse:</i> ⁵ HR 2,49 [0,48; 12,83]; p=0,2765
AA (gepoolte Daten aus ENB-002-08/003-08 und ENB-10-10)	37	4 (10,8%)	n.b.	
Morbidität				
Überleben ohne invasive Beatmung (IVFS)⁶				
Gruppe	N*	n (%)	Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses⁷ [95% KI]	Intervention vs. Kontrolle p-Wert
Historische Kontrolle (ENB-011-10)	48	36 (75%)	236,0 Tage [78,00; 300,00]	<0,0001
AA (gepoolte Daten aus ENB-002-08/003-08 und ENB 010-10)	25	4 (16%)	n.b.	
Anthropometrische Daten				
Endpunktkategorie Endpunkt	AA ENB-002-08/ENB-003-08		AA ENB-010-10	
	<u>BL</u>	<u>Veränderung im Vgl. zu BL W. 288</u>	<u>BL</u>	<u>Veränderung im Vgl. zu BL W.168</u>
	N	N	N	N
	MW [SD]	MW [SD]	MW [SD]	MW [SD]
<i>Wachstum Körpergröße (Z-Score)</i>	11 - 4,14	4 0,69 (1,55)	58 -3,11 (2,1)	10 0,24 (1,8)
<i>Wachstum Körpergewicht (Z-Score)</i>	11 -3,40 (1,54)	4 2,46 (3,03)	59 -3,17 (3,5)	10 0,26 (2,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Endpunkt wurde nicht erhoben				
Nebenwirkungen				

² Nutzenbewertung des G-BA auf Grundlage der Zulassung und der Ergebnisse der Zulassungsstudien

³ Datenschnitt November 2013

⁴ Nachgereichte Daten des pU

⁵ Cox-Regressionsmodell unter Berücksichtigung des Alters bei Diagnose, des Alters bei Studieneinschluss und des Diagnosejahres

⁶ Grundlage der Analyse waren Patienten in den Interventionsstudien, die zu Studienbeginn nicht beatmet worden sind, sowie alle Patienten der historischen Kontrolle.

⁷ Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses = definiert als Tod oder invasive Beatmung

Endpunktkategorie Endpunkt	AA (gepoolte Daten aus ENB-002/003 und ENB-010)		Historische Kontrolle (ENB-011)	
	N*	Patienten mit Ereignissen n (%)	N*	Patienten mit Ereignissen n (%)
UE	70	70 (100%)	k.A.	k.A.
SUE	70	44 (62,9%)	k.A.	k.A.
Therapieabbruch wegen UE	70	6 (8,6%)	k.A.	k.A.
Reaktion an der Injektionsstelle	70	41 (58,6%)	k.A.	k.A.
Lipohypertrophie	70	1 (1,43%)	k.A.	k.A.
Kraniosynostose	70	16 (22,9%)	k.A.	k.A.
Ektopische Kalzifikation	70	2 (2,86%)	k.A.	k.A.

Verwendete Abkürzungen: AA = Asfotase alfa; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht bestimmbar; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N* = Anzahl Gesamtpopulation; N = Anzahl ausgewerteter Patienten (variiert pro Studie oder Endpunkt); UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Zu b) Altersgruppe 5 - ≤ 12 Jahre mit perinataler/infantiler und juveniler HPP

Mortalität		
Endpunkt wurde in dieser Altersgruppe nicht erhoben		
Morbidity		
Endpunktkategorie Endpunkt	AA (ENB-006-09/ENB-008-10) N*=13	
	<u>BL</u> N MW [SD] P ^a -Wert	<u>Veränderung im Vgl. zu BL W.240</u> N MW [SD] p ^a -Wert
Wachstum Körpergröße (Z-Score)	13 -1,94 (1,82)	12 +0,68 (0,58) =0,0017
Wachstum Körpergewicht (Z-Score)	13 -1,64 (2,37)	12 +1,23 (0,81) =0,0003
	<u>BL</u> N MW [SD] p ^a -Wert	<u>Veränderung im Vgl. zu BL W.240</u> N MW [SD] p ^a -Wert
Motorische Funktion BOT-2 (Standard. Wert ^b)	„Laufgeschwindigkeit und Agilität“ 13 3,69 (2,21)	„Laufgeschwindigkeit und Agilität“ 11 +8,82 (3,60) <0,0001
	„Krafttest“ 13 5,23 (3,68)	„Krafttest“ 11 +9,27 (4,56) <0,0001
	<u>BL</u> N	<u>Veränderung im Vgl. zu BL W.240</u> N

	Erreichte % vom vorhergesagten Wert MW [SD] Median	Erreichte % vom vorhergesagten Wert MW [SD] Median p-Wert
Motorische Funktion 6MWT	13 59,1% (15,0) 60,98 %	11 +23,2% (13,7) 25,85 % =0,0002
	<u>BL</u> N MW [SD] Median p-Wert ^a	<u>Veränderung im Vgl. zu W. 240</u> N MW [SD] Median p-Wert ^a
Schmerzen/Behinderung (POSNA PODCI) (Standard. Wert ^c)	13 25,5 (16,47) 27	12 22,5 (14,43) 22 0,0002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt wurde nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
Endpunktkategorie Endpunkt	AA (ENB-006-09/ENB-008-10) N=13	
		Patienten mit Ereignissen n (%)
SUE	13	0
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	13	0
Reaktion an der Injektionsstelle	13	12 (92,3 %)
Lipohyperthrophie	13	8 (61,5 %)
Kraniosynostose	13	7 (53,8 %)
Ektopische Kalzifikation	13	6 (46,2 %)
<p>a: p-Wert für Vergleich zum Baseline b: Normwert des BOT-2 (gesunde Kinder): MW (SD) = 15 (5) c: POSNA PODCI-Werte sind von 0 bis 100 skaliert, höhere Werte sprechen für eine Verbesserung der Gesundheit. d: p-Wert basiert auf t-Test, wenn der Mittelwert bei der Visite 0 ist.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: BL = Baseline; BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N* = Anzahl Gesamtpopulation; N = Anzahl ausgewerteter Patienten (variiert pro Studie oder Endpunkt); POSNA PODCI = Pediatric Orthopedic Society of North America's Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; 6MWT = Six-Minute Walk Test; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>		

Zu b) Altersgruppe 13 - ≤ 66 Jahre mit hauptsächlich juveniler HPP (24-wöchige kontrollierte Phase)

Mortalität				
Endpunkt wurde in dieser Altersgruppe nicht erhoben				
Morbidität				
Endpunktkategorie Endpunkt	AA (ENB-009-10) N*=13	unbehandelte Kontrolle (ENB-009-10) N*=6	p-Wert	
	<u>Veränderung zum BL</u> N MW [SD]	<u>Veränderung zum BL</u> N MW [SD]		
Motorische Funktion BOT-2 ^a	„Laufgeschwindigkeit und Agilität“ 11 4,3 (4,1)	„Laufgeschwindigkeit und Agilität“ 2 0,5 (0,7)	0,1026	
	„Krafttest“ 11 3,0 (2,8)	„Krafttest“ 2 4,0 (4,2)	0,8333	
	<u>Veränderung zum BL</u> N erreichte % vom vorhergesagten Wert MW [SD]	<u>Veränderung zum BL</u> N erreichte % vom vorhergesagten Wert MW [SD]	p-Wert	
Motorische Funktion 6MWT	12 8,78% (9,86)	3 1,4% (13,40)	0,1303	
	<u>Veränderung zum BL</u> N MW [SD]	<u>Veränderung zum BL</u> N MW [SD]	p-Wert	
Schmerzen – BPI-SF	13 -3,5 (6,5)	4 -4,0 (6,0)	0,7315	
Behinderung - LEFS	13 8,1 (15,5)	4 5,5 (13,7)	0,7248	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Endpunkt wurde nicht erhoben				
Nebenwirkungen				
Endpunktkategorie Endpunkt	AA (ENB-009-10) N*=13	unbehandelte Kontrolle (ENB-009-10) N*=6		
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
SUE	13	2 (15,4%)	6	2 (33,3%)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	13	0	6	0.

Reaktion an der Injektionsstelle	13	6 (46,2%)	6	1 (16,7%)
Unerwünschte Ereignisse kumulativ^{b)} über den gesamten Studienverlauf N*= 19				
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
SUE	19	7 (36,8%)		
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	19	0		
Reaktion an der Injektionsstelle	19	18 (94,7%)		
Lipohyperthrophie	19	4 (21,1%)		
Kraniosynostose	19	0		
Ektopische Kalzifikation	19	9 (47,4%)		
<p>a: Rohwert, da Normwerte für standardisierten Score nur bis zum Alter von 21 Jahren verfügbar sind b: umfasst die zuvor erwähnten Studien AA (ENB-009-10), N=13 und unbehandelte Kontrolle (ENB-009-10), N=6: ab Woche 24 wurden alle mit AA behandelt, Dauer der AA-Exposition betrug 96 Wochen (N=19)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AA = Asfetase alfa; BL = Baseline; BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency; LEFS = Lower Extremity Functional Scale; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N* = Anzahl Gesamtpopulation; N = Anzahl ausgewerteter Patienten (variiert pro Studie oder Endpunkt); 6MWT = Six-Minute Walk Test; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p>				

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

- a) Patienten im Alter ≤ 5 Jahren und
- b) Patienten im Alter > 5 Jahren

ca. 1 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsagentur (European Medicines Agency (EMA)) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Strensiq® (Wirkstoff: Asfotase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Januar 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 stellen, um eine Anleitung in der richtigen Anwendungstechnik von Asfotase alfa zu geben und um auf die Risiken von Medikationsfehlern und Reaktionen an der Injektionsstelle hinzuweisen. Das Schulungsmaterial soll folgende Informationen enthalten: Packungsbeilage, Anleitung zur Selbstinjektion für Patienten, Anleitung zur Injektion für Eltern oder Betreuungspersonen mit Kindern als Patienten.

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

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

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten⁸:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Asfotase alfa ⁹	272 705,94 € - 2 423 304,00 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2018 befristet.**

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁸ Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016, Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte

⁹ Angegeben ist die Spanne der Therapiekosten für Patienten mit einem Körpergewicht von 9 kg (3 x wöchentliche Injektion) bis 76,3 kg