

Beschluss

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. April 2020 im schriftlichen Verfahren 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 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.04.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Asfotase alfa in der Fassung des Beschlusses vom 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2) zuletzt geändert am 22. November 2019 (BAnz AT 12.12.2019 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Asfotase alfa wie folgt ergänzt:

Asfotase alfa

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Fachinformation vom 25. Juli 2019):

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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:

Zusatznutzen nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive Care

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Asfotase alfa gegenüber Best-Supportive-Care:

Zusatznutzen nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Gepoolte Analyse von zwei einarmigen Studien unter Behandlung mit Asfotase alfa (ENB 002 08/ENB 003 08 + ENB-010-10) im Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit BSC (ENB-011-10)

Endpunktkategorie Endpunkt	Asfotase alfa		BSC		Asfotase alfa vs. BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]; [Min; Max] ^a	
Mortalität					
Gesamtüberleben (primäre Analyse des pU) ^c					
	78	9 (11,5) n. e.; [73; 3955]	48	35 (72,9) 271 [155; 428]; [1; 7211]	^d ; < 0,001
Morbidität					
Atemfunktion		^e		^e	^e
Lebensqualität					
		nicht erhoben		nicht erhoben	
Nebenwirkungen					
UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs		^f		nicht erhoben	–

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-89) und dem Addendum (A20-19) sofern nicht anders indiziert.

- a. Gemessen ab Geburt bis zum Ereignis bzw. bis zur Zensurierung. Mit Asfotase alfa behandelte Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zu ihrer letzten Visite zensiert. ENB-011-10: Zensiert wurden Patienten, die nicht verstorben waren (zum Zeitpunkt der letzten Datenextraktion: April 2013) oder deren Überlebensstatus unbekannt war (zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes).
- b. p-Wert: Log-Rank-Test.
- c. Für die vergleichenden Analysen (Analysedatum: August 2018) poolt der pU die Ergebnisse der beiden Asfotase alfa-Studien ENB-002-08/ENB-003-08 (Datenschnitt: Mai 2017) und ENB-010-10 (Datenschnitt: April 2017) und berücksichtigt dabei nur diejenigen Patienten, welche die Einschlusskriterien der Studie ENB-011-10 erfüllen (N=78). In der Studie ENB-002-08/ENB-003-08 verstarb 1 Patient (9,1%), in der Studie ENB-010-10 verstarben 9 Patienten (13,0 %). Ein verstorbener Patient wurde somit vom pU nicht in die gepoolte Analyse eingeschlossen.
- d. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da das entsprechende HR aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht sinnvoll interpretierbar ist.
- e. Die vom pU vorgelegten vergleichenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.
- f. Keine Analysen zum Vergleich von Asfotase alfa mit der Vergleichstherapie vorhanden.
- HPP: Hypophosphatasie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekttrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Die vorliegenden Daten sind für die Nutzenbewertung nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

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

und

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

ca. 17 Patienten

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

ca. 1057 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 Strensiq® (Wirkstoff: Asfotase alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2020):

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	176.779,96 € - 569.490,19 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	176.779,96 € - 569.490,19 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Asfotase alfa	550.035,96 € - 1.571.123,57 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken