

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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 -  
Alipogentiparvovec**

Vom 21. Mai 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	9
4. Verfahrensablauf .....	9

## 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 Alipogentiparvovec ist der 1. November 2014. 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 28. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Alipogentiparvovec zur Behandlung der familiären Lipoproteinlipasedefizienz 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 (IQWiG G14-12) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec 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

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse von drei nicht randomisierten, nicht kontrollierten Interventionsstudien CT-AMT-010-01 (mit dem Vorläuferpräparat CT-AMT-010), CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02 sowie von zwei retrospektiven Datenreview-Studien CT-AMT-011-03 (Patienten aus PREP-02 [Vorstudie von CT-AMT-011-01], CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02) und CT-AMT-011-05 (Patienten aus CT-AMT-010-01, PREP-02, CT-AMT-011-01 und CT-AMT-011-02) vor. Da es sich bei den Interventionsstudien zu Alipogentiparvovec bzw. zu dem Vorläuferpräparat AMT-010 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, wird für die Interventionsstudien von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Die Studienpopulation stimmte nur teilweise mit der Zulassungspopulation überein, da nicht alle

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Patienten multiple Pankreatitiden in der Vorgeschichte aufwiesen und da zum Teil Dosierungen verwendet wurden, die nicht der zugelassenen Dosierung entsprachen. Die Zulassung beruht auf der Datenreview-Studie CT-AMT-011-03 (8 Patienten im Label). Die Datenreview-Studie CT-AMT-011-05 wurde im Dossier ergänzt, da sie zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen war.

Nur ein Drittel der Patienten, die in die Studien bzw. in die Reviews eingeschlossen wurden, entspricht der Zulassungspopulation. Diese setzt sich zusammen aus erwachsenen Patienten mit nachweisbaren Mengen an LPL-Protein, bei denen eine familiäre LPLD diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Zudem beträgt die zugelassene Dosierung  $1 \times 10^{12}$  gc/kg Körpergewicht Alipogentiparvovec. Von den insgesamt 27 Patienten in den drei Interventionsstudien waren 19 mit Alipogentiparvovec und 8 mit dem Vorläuferpräparat behandelt worden. Von den 19 mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten erfüllen in Studie CT-AMT-011-03 insgesamt acht Teilnehmer die Kriterien für Patienten im Label, in Studie CT-AMT-011-05 insgesamt neun Teilnehmer.

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Alipogentiparvovec werden somit die Ergebnisse dieser Zielpopulation zugrunde gelegt.

Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) fordert die Erstellung einer Patientenüberwachungsdatenbank, um für alle mit Alipogentiparvovec behandelten Patienten Informationen zur Demographie, Sicherheit, Wirksamkeit, Ernährung und Lebensqualität sowie allgemeine Informationen über die Krankheitsepidemiologie zu erheben.

Aufgrund der limitierten Evidenz und der unzureichenden Datengrundlage zu patientenrelevanten Endpunkten ist eine valide und aussagekräftige Bewertung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von Alipogentiparvovec 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. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

#### Begründung:

Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die limitierte und wenig aussagekräftige Evidenzgrundlage, so dass eine valide Bewertung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. 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.

## **Mortalität**

In den Datenreviews wurde Mortalität nicht erhoben.

## **Morbidität**

### *Pankreatitis und abdominale Schmerzen*

In den Interventionsstudien wurden Pankreatitiden und abdominale Schmerzen als unerwünschte Ereignisse erfasst (sowohl ambulant als auch stationär). In den retrospektiven Datenreviews wurden Daten der in den Interventions- und Vorbereitungsstudien eingeschlossenen Patienten zu Pankreatitis und abdominalen Schmerzen vor und nach Gabe der Studienmedikation erhoben, ausgewertet und verglichen. Ein verblindetes Expertenpanel bewertete für die Datenreviews Pankreatitis- und abdominale Schmerzereignisse hinsichtlich der revidierten Atlanta-Kriterien und bestimmte auf Basis von Krankenhausakten schwere Pankreatitiden sowie multiple Pankreatitis-Schübe, definiert als mindestens 2 Pankreatitiden mit beliebigem Schweregrad. Es wurden nur mit einer Hospitalisierung verbundene Pankreatitis- und abdominale Schmerzereignisse erfasst; Ereignisse im ambulanten Bereich wurden nicht betrachtet.

Die Nachbeobachtungszeit von maximal 5 Jahren, die fehlende Berücksichtigung von ambulanten Ereignissen und die fehlende Berücksichtigung von im Rahmen der Pharmakovigilanz zu Glybera<sup>®</sup> gemeldeten Ereignissen nach Datenschluss der Follow-Up-Studie CT-AMT-011-05 reicht für einen validen Vorher-Nachher-Vergleich einer Verringerung von Pankreatitiden jedoch nicht aus. Auch eine partielle Vermeidung von Pankreatitiden als Folge einer besseren Diät-Compliance der betroffenen Studien-Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. In der Bewertung des G-BA bleibt es daher fraglich, ob es nach der Therapie mit Glybera<sup>®</sup> zu einer Reduktion der Pankreatitis-Ereignisse kommt. Zudem ist zu vermerken, dass Pankreatitiden sehr unregelmäßig auftreten. Im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report, EPAR) fordert deshalb die EMA eine Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren für jeden behandelten Patienten. Darüber hinaus verweist die EMA auch auf den fehlenden Nachweis einer dauerhaften Senkung der Triglyzeridwerte, dem ursprünglich gewählten primären Endpunkt der Interventionsstudien. Auch die Angaben zur Verringerung der postprandialen Chylomikronen-Werte konnten nicht als valide eingestuft werden.

Zusammengenommen sind die Daten hinsichtlich der Morbidität nicht geeignet, um eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abzuleiten.

## **Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde für Patienten der Studie CT-AMT-011-02 mittels des generischen Fragebogens Short Form-36 (SF-36) erhoben. Dies entspricht Daten für lediglich 5 Studienteilnehmer zu Woche 14 und für 3 Studienteilnehmer zu Woche 52. Weitere Erhebungen zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Valide Angaben sind aufgrund der unvollständigen Erfassung nicht möglich. Daher kann hinsichtlich der Lebensqualität keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

## **Nebenwirkungen**

Ein qualifizierter Vorher-Nachher-Vergleich der Nebenwirkungen fehlt. Auffällig sind die zum Teil auch langfristigen unerwünschten Ereignisse an den Applikationsstellen. Zusammengenommen kann hinsichtlich der Nebenwirkungen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für patientenrelevante Endpunkte zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### Befristung:

Entsprechend des EPAR von Glybera<sup>®</sup> wurde dem pharmazeutischen Unternehmer die Auflage erteilt, halbjährlich regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs) der EMA vorzulegen. Die letzte Bewertung diesbezüglicher Berichte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) fand am 6. November 2014 statt. Zwischenzeitlich wurden der EMA neue Meldungen über unerwünschte Ereignisse im Rahmen des 4. PSUR bekannt gemacht, die bislang noch keinen Eingang in Bewertungen und wissenschaftliche Schlussfolgerungen der EMA gefunden haben. Zudem steht eine Veröffentlichung der abschließenden Bewertung der Ergebnisse der Datenreview-Studie CT-AMT-011-05 durch die EMA noch aus. Diese Studie war zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht abgeschlossen, lag jedoch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA vor. Der die Zulassung u.a. begründende „abnehmende Trend hinsichtlich Inzidenz und Schwere der Pankreatitiden“<sup>2</sup> ist anhand der Ergebnisse der Studie CT-AMT-011-05 nur noch eingeschränkt ableitbar. Aufgrund dieser Studienergebnisse in Verbindung mit den Meldungen zu unerwünschten Ereignissen aus dem 4. PSUR ist die Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec hinsichtlich der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit mit hohen Unsicherheiten behaftet.

Im Rahmen der Sitzung des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) vom 20. bis 23. April 2015<sup>3</sup> wurde über Alipogentiparvovec auf Basis der o.g. Daten bei der EMA beraten, jedoch ohne eine Empfehlung zur Änderung der Zulassung von Glybera<sup>®</sup> auszusprechen. Demnach ist von weiteren Datennachforderungen der EMA bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Glybera<sup>®</sup> auszugehen. Folglich ist das Verfahren bei der EMA noch nicht abgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Die Befristung auf ein Jahr ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der von der EMA vorzunehmenden Überprüfung der Pharmakovigilanzdaten sowie möglicher Erkenntnisse aus dem vom pharmazeutischen Unternehmer zu erstellenden Register in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

---

<sup>2</sup> Fachinformation Glybera<sup>®</sup> Stand November 2014.

<sup>3</sup> Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20-23 April 2015.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alipogentiparvovec einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Zielpopulation: ca. 17 bis 35 Patienten

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. Diese Spanne entspricht auch der Bewertung des IQWiG. Unklar bleibt, wie viele der Patienten mit Pankreatitis tatsächlich unter schweren oder multiplen Pankreatitiden leiden. Daher stellt diese Schätzung eher eine Obergrenze dar. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten in der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe der Zielpopulation nicht möglich.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Alipogentiparvovec darf nur durch in der Therapie von Patienten mit LPLD und in der Anwendung von Gentherapeutika erfahrene Ärzte erfolgen und mit vollem Einverständnis des Patienten.

Die Anwendung von Alipogentiparvovec ist ärztlich zu überwachen und eine geeignete medizinische Notfallausrüstung muss immer griffbereit zur Verfügung stehen, für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion.

Der Inhaber der Zulassung muss ein Krankheits-Register etablieren, in den Informationen zur Epidemiologie der Erkrankung und zu den demographischen Daten, der Sicherheit und Wirksamkeit der mit Glybera® behandelten Patienten mit familiärer LPLD gesammelt werden. Einzelheiten zur Durchführung des Registers müssen mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem Mitgliedstaat abgestimmt werden. Alle mit Glybera® behandelten Patienten sollen in das Register aufgenommen werden. Zudem sollen Patienten, die in einer klinischen Prüfung mit Glybera® behandelt wurden, am Ende der Prüfung in das Register aufgenommen werden. Ärzte sollen angehalten werden, auch Patienten mit familiärer LPLD aufzunehmen, die nicht mit Glybera® behandelt werden. Der Inhaber der Zulassung soll die Einzelheiten eines Programms mit beschränktem Zugang mit den zuständigen nationalen Behörden abstimmen und ein solches Programm national implementieren, bevor das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird. Glybera® soll nur dann abgegeben werden, wenn die an der Behandlung des Patienten beteiligten Ärzte bzw. das medizinische Fachpersonal das Schulungsmaterial erhalten haben und wenn der verordnende Arzt bestätigt, dass der Patient sein Einverständnis zur Aufnahme in das Register gegeben hat.

Das Schulungsmaterial für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal muss vor der Abgabe mit den zuständigen nationalen Behörden abgestimmt werden und die folgenden Bestandteile beinhalten:

- Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Packungsbeilage [Gebrauchsinformation] und Patientenpass)
- Schulungsmaterial für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal
- Schulungsmaterial für Patienten
- Patiententagebuch

Der Inhaber der Zulassung muss jeder Arzneimittelpackung einen Patientenpass beifügen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es im Rahmen des Zulassungsverfahrens aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittelagentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2015).

##### Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Alipogentiparvovec wird die entsprechend der Fachinformation für Glybera® (Stand: April 2014) einmalige Gabe von 26 Durchstechflaschen für 52 Injektionsstellen mit jeweils 0,5 ml-Spritzen pro Injektionsstelle zugrunde gelegt.

##### Behandlungsdauer:

Alipogentiparvovec ist nur für eine einmalige Anwendung zugelassen. Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen.

##### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in den Vergleichsarmen der Zulassungsstudien angewendeten Therapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden für die immunsuppressive Behandlung mit Ciclosporin, Mycophenolatmofetil abgebildet. Diese immunsuppressive Behandlung ist laut Fachinformation von Glybera® bei allen Patienten vor Beginn der



Behandlung mit Alipogentiparvovec drei Tage vor bis 12 Wochen nach der Anwendung (entspricht 87 Tage) durchzuführen. Zusätzlich werden die Kosten der einmaligen Gabe von Methylprednisolon als Bolus dargestellt.

Zudem werden Kosten der Spinal- oder Regionalanästhesie sowie der Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerten Injektionen abgebildet. Für die Spinal- oder Regionalanästhesie liegen folgende Ziffern des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) vor: Gebührenordnungsposition (GOP) 05211, 05212, 05220, 05222, 05230, 05330, 05331 und 05350. Die Leistungen sind mit Ausnahme der GOP 05331 jeweils einmal abrechnungsfähig. Für die GOP 05211 bzw. 05212 werden die durchschnittlichen Kosten „Anästhesiologische Grundpauschale“ herangezogen. Die GOP 05331 wird zweimal abgerechnet, weil die intramuskuläre Anwendung aufgrund der Anzahl an Injektionsstellen (insgesamt 52 bei einem Standardpatienten) mindestens 45 Minuten, aber weniger als 60 Minuten dauert.

Für die Ultraschall- oder elektrophysiologisch gesteuerte Injektion liegt keine spezifische GOP vor. Es wird allerdings die GOP 33050 für insgesamt 52 Injektionsstellen angesetzt.

Dazu kommen Kosten für die Überwachung der Behandlung durch Messung neutralisierender Antikörper und möglicher T-Zell-Reaktivität gegen AAV1 und LPL<sup>S447X</sup> (vor der Anwendung sowie 6 und 12 Monate nach der Behandlung, also insgesamt 3-mal) und für die Bestimmung der LPL-Proteinmasse, für die zum Zeitpunkt des Beschlusses keine spezifischen GOP vorliegen.

Die Bewertung der EBM-Leistungen erfolgte bei dem Orientierungspunktwert des Jahres 2015 in Höhe von 10,2718 Cent.

### **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 17. Dezember 2013, eingegangen am 17. Dezember 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 12. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. September 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. Oktober 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Alipogentiparvovec ist der 1. November 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Februar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2015 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.

Vor dem Hintergrund der ausstehenden Beratungen über Alipogentiparvovec bei der EMA in der CHMP-Sitzung am 20. bis 23. April 2015 wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2015 über das weitere Vorgehen hinsichtlich der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec beraten. In der Plenumsitzung am 16. April 2015 wurde eine Vertagung der Entscheidung über die Nutzenbewertung bis zum 7. Mai 2015 beschlossen. Zudem wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, unter Fristsetzung bis zum 21. April 2015, dem G-BA alle vorhandenen Studiendaten sowie den diese Daten betreffenden Schriftverkehr mit der Europäischen Arzneimittelagentur vorzulegen. Diese Nachforderung wurde fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Im Rahmen der CHMP-Sitzung vom 20. bis 23. April 2015 wurde über Alipogentiparvovec auf Basis der o.g. Daten bei der EMA beraten, jedoch ohne eine Empfehlung zur Änderung der Zulassung von Glybera<sup>®</sup> auszusprechen. Demnach ist von weiteren Datennachforderungen der EMA bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Glybera<sup>®</sup> auszugehen. Um diesbezügliche mögliche Informationen der Europäischen Zulassungsbehörde sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer übermittelten Daten vom 21. April 2015 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu berücksichtigen, wurde im Unterausschuss vom 28. April 2015 nochmals die Beschlussfassung über die Nutzenbewertung von Alipogentiparvovec auf den 21. Mai 2015 vertagt.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung sowie der nachgereichten Dokumente vom 21. April 2015 wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Mai 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	21. Januar 2014 4. Februar 2014	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	17. März 2015 31. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Beratung über das weitere Vorgehen hinsichtlich der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung
Plenum	16. April 2015	Verschiebung der Beschlussfassung auf den 7. Mai 2015 und Nachforderung aller vorhandenen Studiendaten sowie der vorliegenden Bewertungsberichte der EMA
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Beratung über das weitere Vorgehen hinsichtlich der Beschlussfassung zur Nutzenbewertung, Information über eingegangene Daten
Plenum	7. Mai 2015	Verschiebung der Beschlussfassung auf den 21. Mai 2015
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken