

IQWiG-Berichte – Nr. 273

**Alipogentiparvovec –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G14-12
Version: 1.0
Stand: 27.01.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Alipogentiparvovec – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.10.2014

Interne Auftragsnummer:

G14-12

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Alexander Mensch
- Andreas Gerber-Grote
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Alipogentiparvovec, Hyperlipoproteinämie Typ I, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Alipogene Tiparvovec, Hyperlipoproteinemia Type I, Health Care Costs

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	5
3.2.3 Kosten.....	5
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	5
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	6
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	6
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	7
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	8
5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	8
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	9
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
6 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Alipogentiparvovec.....	6
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	8
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPLD	Lipoproteinlipasedefizienz
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Alipogentiparvovec ist ein Medikament zur Behandlung der familiären Lipoproteinlipase-defizienz mit schweren oder multiplen Pankreatitis-Schüben trotz fettarmer Ernährung und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind [1].

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation [2].

Laut Fach- und Gebrauchsinformation³ besteht die Zielpopulation aus Erwachsenen, bei denen eine familiäre LPLD diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an Lipoproteinlipase-Protein [2].

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU schätzt die Prävalenzrate von Patienten mit LPLD auf Basis von Literaturangaben auf 1 bis 2 Patienten pro 1 Million Einwohner [3,4]. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung berechnet er eine Spanne von 81 bis 161 Patienten mit LPLD. Da das Indikationsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels nur erwachsene Patienten einschließt, zieht der pU den Anteil der Patienten unter 18 Jahren (16 %) von der Zielpopulation ab. Zudem geht er davon aus, dass 87 % der Patienten gesetzlich versichert sind.

Weiterhin grenzt der pU die GKV-Zielpopulation auf Patienten mit einer Pankreatitis ein. Laut Literatur entwickeln 30 % der Patienten mit einer LPLD eine Pankreatitis [5]. Aus diesen Angaben berechnet er eine Spanne von 17 bis 35 Patienten in der GKV-Zielpopulation. Weiterhin verlaufen die Pankreatitiden in 20 % der Fälle schwer [6].

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Fehlens belastbarer Daten ist bei den Angaben zur Zielpopulation von einer hohen Unsicherheit auszugehen. Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation ist grundsätzlich nachvollziehbar und plausibel. Unklar bleibt, wie viele der Patienten mit Pankreatitis tatsächlich unter schweren oder multiplen Pankreatitiden leiden. Daher stellt die Schätzung des pU eher eine Obergrenze dar.

Ergänzend ist zu beachten, dass die Patienten nur einmalig mit dem zu bewertenden Arzneimittel therapiert werden können, somit kommt bei einer Prävalenzrate von 1 bis 2 Patienten pro 1 Million Einwohner und jährlich etwa 700 00 Geburten [7] in den folgenden

³ Die Fach- und Gebrauchsinformation war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht abrufbar.

Jahren per annum maximal etwa 1 Patient mit Erreichen des Erwachsenenalters für die Behandlung infrage, für den wiederum eine einmalige Gabe in dem jeweiligen Jahr anfällt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Da es sich bei der LPLD um eine Erbkrankheit handelt, geht der pU von einer konstanten Inzidenz- und Prävalenzrate aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt die Behandlungsdauer korrekt gemäß Fach- und Gebrauchsinformation als einmalige Gabe an.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt den durchschnittlichen Verbrauch mit 25 Durchstechflaschen pro Patient an. Laut Fach- und Gebrauchsinformation „muss für die Berechnung der Anzahl an Durchstechflaschen das Gewicht des Patienten auf das nächste ganze Kilogramm gerundet werden. Das Gewicht des Patienten muss durch 3 dividiert und auf die nächste ganze Zahl aufgerundet werden. Dies ergibt die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen [2].“ Legt man der Berechnung das aktuelle Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen (76,3 kg) [8] zugrunde, ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 26 Durchstechflaschen pro Patient.

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten korrekt gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.11.2014 an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch unterschätzt er die Kosten der immunsuppressiven Behandlung mit Ciclosporin um circa 300 €, da er nicht die Tagesdosis, sondern den Durchschnittsverbrauch pro Tag berücksichtigt. Beachtet man diese Kosten, betragen die Gesamtkosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen circa 2500 € pro Patient.

Zudem können, wie der pU selbst angibt, die Kosten für einen Gentest zur Sicherung der LPLD-Diagnose nicht überprüft werden, da eine entsprechende Position bisher nicht im EBM-Katalog gelistet ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Alipogentiparvovec

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (17 bis 35 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (17 bis 35 Patienten)
Alipogentiparvovec	Erwachsene mit familiärer Lipoproteinlipasedefizienz mit schweren oder multiplen Pankreatitisschüben	1 270 430	21 597 324 bis 44 465 079	1 320 966	22 456 424 bis 46 233 814

a: Diese Kosten fallen einmalig an. In zukünftigen Jahren kommt per annum maximal etwa 1 Patient für die Behandlung infrage, für den wiederum eine einmalige Gabe in dem jeweiligen Jahr anfällt.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass alle Patienten einmalig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden, da es sich um einen Solisten in dem Indikationsgebiet handelt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt an, wie viele Patienten einmalig mit dem zu bewertenden Arzneimittel therapiert werden können. In zukünftigen Jahren kommt per annum maximal etwa 1 Patient für die Behandlung infrage, für den wiederum eine einmalige Gabe in dem jeweiligen Jahr anfällt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient stellen eine leichte Unterschätzung dar. Berücksichtigt man durchschnittlich statt der vom pU angegebenen 25 Durchstechflaschen pro Patient die auf der Grundlage der Fach- und Gebrauchsinformation berechneten 26 Durchstechflaschen pro Patient, erhöhen sich die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel um 50 709 € pro Patient.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Alipogentiparvovec wird angewendet bei Erwachsenen, bei denen eine familiäre LPLD diagnostiziert wurde und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Diagnose LPLD muss durch einen Gentest abgesichert sein. Die Anwendung ist beschränkt auf Patienten mit nachweisbaren Mengen an Lipoproteinlipase-Protein.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Alipogentiparvovec	Erwachsene mit familiärer Lipoproteinlipasedefizienz mit schweren oder multiplen Pankreatitis-Schüben	17 bis 35 ^a	Unklar bleibt, wie viele der Patienten mit Pankreatitis tatsächlich unter schweren oder multiplen Pankreatitiden leiden. Daher stellt die Schätzung des pU eher eine Obergrenze dar. Der pU gibt an, wie viele Patienten einmalig mit dem zu bewertenden Arzneimittel therapiert werden können. In zukünftigen Jahren kommt per annum maximal etwa 1 Patient für die Behandlung infrage, für den wiederum eine einmalige Gabe in dem jeweiligen Jahr anfällt.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Alipogentiparvovec	Erwachsene mit familiärer Lipoproteinlipasedefizienz mit schweren oder multiplen Pankreatitisschüben	1 270 430 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient stellen eine leichte Unterschätzung dar. Berücksichtigt man durchschnittlich statt der vom pU angegebenen 25 Durchstechflaschen pro Patient, die auf der Grundlage der Fach- und Gebrauchsinformation berechneten 26 Durchstechflaschen pro Patient, erhöhen sich die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel um 50 709 € pro Patient.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
2. Chiesi. Glybera 3×10^{12} Genomkopien/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 08.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Brunzell JD. Familial lipoprotein lipase deficiency [online]. In: GeneReviews. 24.04.2014 [Zugriff: 11.12.2014]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308>.
4. European Medicines Agency. Glybera: European public assessment report [online]. 19.07.2012 [Zugriff: 11.12.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf.
5. Simon P, Weiss FU, Zimmer KP, Koch HG, Lerch MM. Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. *Pancreatology* 2001; 1(5): 448-456.
6. Bruno MJ. Gene therapy coming of age: prevention of acute pancreatitis in lipoprotein lipase deficiency through alipogene tiparvovec. *Eur Gastroenterol Hepatol Rev* 2010; 6(1): 48-53.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Geborene und Gestorbene; Deutschland; Anzahl [online]. [Zugriff: 12.01.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev04.html>.
8. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 12.01.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.