



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der
30 Mio €-Umsatzgrenze: Achondroplasie, ≥ 2 Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren	42
1.	Bewertungsgrundlagen	42
2.	Bewertungsentscheidung	42
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
2.2	Nutzenbewertung	42
A.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	43
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme BioMarin Deutschland GmbH.....	51

5.2	Stellungnahme Prof. Dr. med. Klaus Mohnike; Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg	73
5.3	Stellungnahme Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH	80
5.4	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	88
5.5	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	104
5.6	Stellungnahme Prof. Dr. Oliver Semler; Uniklinik Köln	109
5.7	Stellungnahme Prof. Dr. med. Tilman Rohrer; Universität des Saarlandes	116
B.	Anlagen	121
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	121
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	132

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Vosoritid (Voxzogo) wurde am 1. Oktober 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Voxzogo® zur Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 18. März 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Vosoritid im Anwendungsgebiet „Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 5. Dezember 2022 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von 1. Dezember 2021 bis 30. November 2022 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. September 2023 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 1. September 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2023 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Vosoritid 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vosoritid (Voxzogo) gemäß Fachinformation

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vosoritid:

Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben dem zu bewertenden Arzneimittel sind keine Arzneimittel zur Behandlung der Achondroplasie spezifisch zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zum Anwendungsgebiet Achondroplasie vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insgesamt limitiert. In einem aktuellen Update der S1-Leitlinie zu „Kleinwuchs“² wurde als einzige Behandlungsoption der vorliegend zu bewertende Wirkstoff Vosoritid genannt und eine Begleitung durch einen Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen bzw. in Einzelfällen eine kinderpsychologische Mitbetreuung empfohlen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der AkdÄ dargelegt, dass keine zielgerichtete medikamentöse Therapie für Personen mit Achondroplasie existieren. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolge vor allem supportiv, unter anderem durch die bedarfsweise Gabe von Analgetika, die Behandlung von Komplikationen sowie die Versorgung mit Hilfsmitteln. Gliedmaßen-verlängernde Operationen würden in Deutschland nur in Einzelfällen durchgeführt.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit Achondroplasie, deren Wachstumsfugen noch offen sind, Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Vosoritid bestimmt. 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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vosoritid wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, liegt für Vosoritid ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

2 Binder G, Woelfle J. Kleinwuchs; Update für S1-Leitlinie Nr. 174-004. Online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004|_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf (Stand 10.01.2024)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) BMN 111-206 und BMN 111-301 (nachfolgend als Studie 206 und 301 benannt) sowie verschiedene Auswertungen zur Abbildung von Langzeiteffekten einer Therapie mit Vosoritid vor. Zur Abbildung von Langzeiteffekten einer Therapie mit Vosoritid stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten über die Zeiträume der RCTs und deren Verlängerungsstudien (301/302 bzw. 206/208), über den Zeitraum der Studien BMN 111-202 (202) und BMN 111-205 (205) sowie über den Zeitraum der Beobachtungsstudie BMN 111-901 (901) von mindestens 1 Jahr, der RCT 301 und das 1. Behandlungsjahr der Verlängerungsstudie 302 dar.

Studie 206

Bei der Studie 206 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase II Studie zum Vergleich von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern im Alter von 0 bis < 5 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie über 52 Wochen.

Die Studienpopulation umfasst 3 Kohorten: Kohorte 1 im Alter von 2 bis < 5 Jahren, Kohorte 2 ab 6 Monate bis < 2 Jahre und Kohorte 3 unter 6 Monate. Da das vorliegende Anwendungsgebiet jedoch lediglich Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren umfasst, werden nur noch die vorliegenden Studiencharakteristika und Daten der Kohorte 1 betrachtet. Die relevante Teilpopulation der Studie 206 setzt sich aus 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 16 im Vergleichsarm zusammen.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zulassungskonform einmal täglich subkutan Vosoritid und im Vergleichsarm erfolgte die Behandlung entsprechend mit Placebo. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüferärztin- oder des Prüferarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 206 ausgegangen.

Der primäre Endpunkt der Studie 206 war die Veränderung des z-Scores der Körperlänge/-größe sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Morbidität erhoben. Im Anschluss an die Studie 206 hatten alle geeigneten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in der offenen Verlängerungsstudie 208 mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden.

Studie 301

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase III Studie über 52 Wochen zum Vergleich von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie.

Voraussetzung zum Studieneinschluss war eine jährliche Wachstumsgeschwindigkeit von mindestens 1,5 cm pro Jahr und, dass die Epiphysen noch nicht geschlossen sein durften.

In der Studie 301 wurden insgesamt 60 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 61 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert. Alle eingeschlossenen Personen waren unter 15 Jahre alt.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zulassungskonform einmal täglich subkutan Vosoritid; im Vergleichsarm erfolgte die Behandlung entsprechend mit Placebo. Zusätzlich zur Studienmedikation waren Begleitbehandlungen nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes erlaubt. Es wird insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie 301 ausgegangen.

Der primäre Endpunkt der Studie 301 war die Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien

Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im Anschluss an die Studie 301 hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in der noch laufenden offenen Verlängerungsstudie 302 mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden.

Metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, sofern verfügbar - die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studie 206 und 301 herangezogen.

Für die Metaanalyse spricht trotz unterschiedlicher und nicht überlappender Altersgruppen in den beiden Studien u.a. die Betrachtung der Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter bei Studienbeginn für den in der vorliegenden Bewertung maßgeblichen, altersadjustierten-Endpunkt Körpergröße (z-Score) und dass sich die Studienpopulationen bis auf das Alter nicht maßgeblich unterscheiden.

Langzeitdaten

Um die Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid aus den Studien 206 und 301 einschätzen zu können, werden für die vorliegende Nutzenbewertung Teilergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet. Diese umfassen Auswertungen zur Veränderungen gegenüber Baseline aus RCTs und deren Verlängerungsstudien 202/205, 206/208 und 301/302 und ein 2-Jahres-Vergleich der Vosoritid-Therapie gegenüber Placebo aus den Studien 901/301/302.

Die Studie 202 ist eine sequenzielle offene Phase-II-Dosiseskalationsstudie mit anschließender Verlängerungsstudie 205. Bei der Studie 901 handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zur Erhebung von Baseline-Wachstumsmessungen bei Patientinnen und Patienten, die für nachfolgende Interventionsstudien (Studie 202, 206 oder 301) infrage kamen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. In den Studien 206 und 301 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Körpergröße (z-Score)

Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.

Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (± 0) dargestellt.

In der Studie 206 und der Studie 301 wurde eine US-amerikanische Referenzpopulation zur Berechnung des z-Score verwendet. Darüber hinaus liegen post hoc Auswertungen zu einer

deutschen Referenzpopulation für die Studie 301 vor, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext abzuschätzen.

Zu Baseline wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur jeweils gewählten Referenzpopulation auf. Die Metaanalyse der Studien 206 und 301 für den Endpunkt Körpergröße als z-Score in Bezug auf die amerikanische Referenzpopulation zeigt eine signifikante Verbesserung der Körpergröße mit Vosoritid im Vergleich zu Placebo. Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206) wuchsen über die Studiendauer von 52 Wochen unter Vosoritid-Behandlung durchschnittlich 0,96 cm mehr als im Placebo-Arm. Bei den Personen ≥ 5 Jahre in der Studie 301 war es eine Differenz von 1,57 cm.

Die unterstützende Betrachtung der Langzeitdaten aus den Studien 901/301/302 (2-Jahres-Vergleich gegenüber Placebo), 206/208 (bis zu 2,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline), 301/302 (bis zu 3,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) bzw. 202/205 (bis zu 7 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) zeigt, dass der Effekt auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist und stellen die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.

Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Metaanalyse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da sich in Studie 301 der jeweilige Gruppenunterschied bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation nicht wesentlich unterscheidet.

Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit

Der Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.

Es zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studie 206 und 301 eine statistisch signifikant erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit bezogen auf 1 Jahr zugunsten von Vosoritid im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen

Die Achondroplasie ist durch disproportionierten Kleinwuchs gekennzeichnet. Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ werden daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich jedoch darüber hinaus auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie zum Beispiel Funktionseinschränkungen und Mobilität widerspiegeln.

Die im Dossier vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse lässt allerdings keine Einschätzung zu einer patientenrelevanten Veränderung der Disproportionalität zu, da lediglich die Veränderung im Vergleich zu Baseline analysiert wurde. Ein Vergleich der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation wurde nicht vorgelegt.

Die Daten werden daher nur ergänzend dargestellt.

Aus den Daten der Beobachtungsstudie 901 geht hervor, dass bei Patientinnen und Patienten in den RCTs 206 und 301 bereits zu Studienbeginn eine Disproportionalität hinsichtlich der Ober- zu Unterkörpersegmente bzw. der Extremitäten vorlag.

Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)

Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahre mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht.

Der WeeFIM wurde in den beiden Studien (206 und 301) erhoben. Für die Studie 301 liegt nur eine Auswertung für die gesamte Studienpopulation vor, in die auch Kinder und Jugendliche über 7 Jahren eingeschlossen wurden. Da die Validität des Instruments nur für Kinder bis zu einem Alter von 7 Jahren belegt ist, werden die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In der Studie 206 zeigt sich für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 301 mittels eines generischen Instruments – dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) – und eines erkrankungsspezifisches Instruments - dem Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) erhoben. In der Studie 206 wurde der Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQoL) eingesetzt.

QoLISSY und PedsQL

Beim Fragebogen QoLISSY handelt es sich um ein Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs. Einzelne Domänen wie „Bewältigung“ und „Einstellungen“ bilden allerdings nur Prädiktoren für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und werden daher der Morbidität zugeordnet.

Der PedsQL ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches vier Dimensionen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) umfasst.

Für beide Fragebögen existieren Versionen zur direkten Befragung von Kindern und Jugendlichen (ab 8 Jahren) sowie Versionen zur Befragung der Eltern von betroffenen Kindern und Jugendlichen (ab 4 Jahren).

In der Studie 301 wurden sowohl die elternberichteten als auch die patientenberichteten Versionen der Lebensqualitätsfragebögen erhoben. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis < 18 Jahren hinreichend durch die für die Nutzenbewertung relevante patientenberichtete Erhebung abgebildet wird, werden die Auswertungen der elternberichteten Versionen des Instrumentes nur für Kinder im Alter von 5 bis < 8 Jahren herangezogen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragenbogens QoLISSY und des generischen Instruments PedsQL in der Studie 301 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vosoritid + BSC und BSC.

ITQoL

Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die insgesamt 97 Items sind zu 13 Subskalen zusammengefasst, von denen 10 Subskalen die allgemeine Gesundheit des Kindes erfassen. Mit den weiteren 3 Subskalen werden die Auswirkung auf die Eltern und Familie der Kinder erfasst, die nicht direkt patientenrelevant sind und somit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem ITQoL in der Studie 206, zeigen sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Allerdings liegen für die Subskala „mit anderen zurechtkommen“ aufgrund zu großen Unterschieden in der Anzahl ausgewerteter Personen zwischen den Behandlungsarmen keine geeigneten Daten vor und bei der „Veränderung der Gesundheit“ bestehen Unsicherheiten, ob für diese Subskala des ITQoL eine sachgerechte Transformation der Ergebnisse erfolgte.

Nebenwirkungen

In der Studie 206 traten in den Endpunkten schwere UEs und Abbruch wegen UEs keine Ereignisse auf. Für die schweren UEs und den Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Studie 301 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) und das spezifische UE „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studien 206 und 301 zugrunde, die die Gabe von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie über 52 Wochen jeweils zusätzlich zu BSC untersuchen (206: 2 bis <5 Jahre und 301: 5 bis 18 Jahre). Für eine Einschätzung der Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid werden Teilergebnisse der im Dossier vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet. Diese enthalten zusätzlich zu den genannten Studien Daten aus den Studien 901, 202, 205, 208 und 302.

Im Rahmen der Studien 206 und 301 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich basierend auf der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten zu diesem Endpunkt legen darüber hinaus nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf Wachstum über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Für die funktionelle Beeinträchtigung erhoben mittels WeeFIM liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Vosoritid in der Studie 206 vor.

Hinsichtlich der Lebensqualität, erhoben mittels Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) und PedsQL in der Studie 301 und mittels ITQoL in Studie 206, zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bei den Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Nutzenbewertung von Vosoritid zur Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, erfolgt auf Basis zwei randomisierter, kontrollierter Studien - 206 und 301, in denen Vosoritid + BSC mit BSC über 52 Wochen verglichen wird. Für beide Studien wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als niedrig eingestuft; genauso wie das Verzerrungspotential der Endpunkte. Eine Ausnahme bilden jedoch die Endpunkte funktionelle Selbstständigkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels PedsQL und ITQoL, für die das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird.

Es bestehen Unsicherheiten, wie bzw. ob sich die Vosoritid-Behandlung auf die durch die Achondroplasie entstehende Disproportionalität der Körperproportionen auswirkt, da keine geeigneten Daten gegenüber einer gesunden Referenzpopulation vorliegen.

Insgesamt erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Hinweis.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Vosoritid aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Achondroplasie bei Patient:innen ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studien BMN-111-206 und -301 zugrunde, die die Gabe von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie über 52 Wochen jeweils zusätzlich zu BSC untersuchten (206: 2 bis <5 Jahre und 301: 5 bis 18 Jahre). Für eine Einschätzung der Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid werden Teilergebnisse der im Dossier vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet.

Im Rahmen der Studien 206 und 301 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich basierend auf der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten zu diesem Endpunkt legen darüber hinaus nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf Wachstum über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Für die funktionelle Beeinträchtigung liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Vosoritid in der Studie 206 vor.

Auch hinsichtlich der Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, QoLISSY und PedsQL, und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau wird für Patient:innen mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle

Beeinträchtigung der Patient:innen auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.

Zudem bestehen Unsicherheiten, wie bzw. ob sich die Vosoritid-Behandlung auf die durch die Achondroplasie entstehende Disproportionalität der Körperproportionen auswirkt, da keine geeigneten Daten gegenüber einer gesunden Referenzpopulation vorliegen.

Insgesamt wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-92) zugrunde gelegt.

Die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie der unteren Grenze ist tendenziell überschätzt. Der wesentliche Grund hierfür ist, dass die Patientenzahlen bei einer Berücksichtigung der Prävalenz der Achondroplasie auf Basis von ausschließlich Lebendgeborenen niedriger liegen können.

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 Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vosoritid muss durch in der Therapie mit Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vosoritid	Kinder \geq 2 Jahre			
	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
	Jugendliche < 18 Jahre			
	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungsspanne in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit 2 Jahren = 14,1 kg³ und Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahre = 67,2 kg).⁴

Da Vosoritid nach Rekonstitution nur maximal 3 Stunden aufbewahrt werden kann, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstag/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid	Kinder \geq 2 Jahre				
	0,35 ml = 0,28 mg	0,28 mg	1 x 0,56 mg	365,0	365,0 x 0,56 mg

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstag/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Jugendliche < 18 Jahre				
	0,35 ml = 0,70 mg	0,70 mg	1 x 1,2 mg	365,0	365,0 x 1,2 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid 0,56 mg	10 PLI	6 556,16 €	2,00 €	371,13 €	6 183,03 €
Vosoritid 1,2 mg	10 PLI	6 556,16 €	2,00 €	371,13 €	6 183,03 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft 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.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der

medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Vosoritid (Voxzogo); VOXZOGO[®] 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Oktober 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 14. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 1. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vosoritid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vosoritid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 10. Januar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt.

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 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	14. September 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Januar 2024 30. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio. €-Umsatzgrenze: Achondroplasie, ≥ 2 Jahre)

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 13.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Vosoritid in der Fassung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BAnz AT 05.04.2022) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vosoritid ergänzt.

Vosoritid

Beschluss vom: 15. Februar 2024
In Kraft getreten am: 15. Februar 2024
BAnz AT 26.03.2024 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2023):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

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 Vosoritid gegenüber Best-Supportive-Care:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-92) und dem Addendum (A24-08) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑↑	Vorteil bei „Körpergröße (z-Score)“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie BMN 111-301: RCT, Vosoritid+BSC vs. Placebo+BSC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis <18 Jahren über 52 Wochen

Studie BMN 111-206: RCT, Vosoritid+BSC vs. Placebo+BSC bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren

Mortalität

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität (im Rahmen der UEs erhoben)					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	-
301	60	0 (0)	61	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	Mittelwert- differenz [95%-KI]; p-Wert
Körpergröße (z-Score)							
206 Referenz- population USA ^c	15	-4,27 (0,81)	0,27 [0,04; 0,50]	16	-5,13 (1,15)	-0,06 [-0,28; 0,16]	0,33 [0,00; 0,67]; 0,051
301							
Referenz- population USA ^c	60	-5,13 (1,11)	0,27 [0,18; 0,36]	61	-5,14 (1,07)	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,28 [0,17; 0,39]; < 0,001
Referenz- population Deutschland ^d (ergänzend dargestellt)	60	-5,69 (1,11)	0,28 [0,20; 0,35]	61	-5,68 (1,09)	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,28 [0,19; 0,37]; < 0,001
Gesamt							0,28 [0,18; 0,39]; < 0,001
Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)							
206	15	4,74 (1,68)	1,99 [1,31; 2,67]	16	4,20 (1,78)	0,89 [0,23; 1,55]	1,10 [0,13; 2,07]; 0,028
301	60	4,26 (1,53)	1,71 [1,40; 2,01]	61	4,06 (1,20)	0,13 [-0,18; 0,45]	1,57 [1,22; 1,93]; < 0,001
Gesamt							1,51 [1,18; 1,85]; < 0,001
Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment (ergänzend dargestellt)							
206	15	2,35 (0,17)	-0,14 [-0,24; -0,04]	16	2,25 (0,19)	-0,08 [-0,18; 0,01]	-0,06 [-0,20; 0,09]; 0,425 ^b
301	60	1,98 (0,20)	-0,03 [-0,06; 0,00]	61	2,01 (0,21)	-0,02 [-0,05; 0,01]	-0,01 [-0,05; 0,02]; 0,506
Gesamt							-0,01 [-0,05; 0,02]; 0,463 ^e

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	Mittelwert- differenz [95%-KI]; p-Wert
Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (ergänzend dargestellt)							
Oberarmlänge zu Unterarmlänge							
206	15	1,10 (0,06)	0,00 [-0,07; 0,07]	16	1,08 (0,10)	0,0 [-0,02; 0,11]	-0,05 [-0,15; 0,05]; 0,309
301	58	1,08 (0,14)	0,02 [-0,01; 0,05]	61	1,05 (0,08)	0,03 [0,00; 0,06]	-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,568
Gesamt							0,01 [-0,04; 0,02]; 0,364 ^e
Verhältnis Oberschenkellänge zu Länge von Knie bis Ferse							
206	15	0,64 (0,09)	0,01 [-0,02; 0,04]	16	0,64 (0,07)	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,02 [-0,03; 0,06]; 0,490
301	58	0,65 (0,07)	0,01 [0,00; 0,03]	61	0,66 (0,05)	0,02 [0,00; 0,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,568
Gesamt							0,02 [-0,03; 0,06]; 0,490 ^e
Verhältnis Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge							
206	15	1,02 (0,18)	0,01 [-0,05; 0,08]	16	1,05 (0,13)	0,01 [-0,05; 0,07]	0,00 [-0,09; 0,10]; 0,965
301	58	1,07 (0,13)	0,01 [-0,01; 0,04]	61	1,08 (0,11)	0,03 [0,01; 0,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]; 0,195
Gesamt							-0,02 [-0,05; 0,01]; 0,213 ^e
Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen							
206	15	0,87 (0,06)	0,00 [-0,02; 0,02]	16	0,88 (0,03)	0,01 [-0,01; 0,03]	-0,01 [-0,03; 0,02]; 0,620
301	58	0,90 (0,06)	0,00 [-0,01; 0,00]	61	0,90 (0,04)	0,00 [0,00; 0,01]	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,123
gesamt							-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,035 ^e
Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle

	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM) ^f							
Gesamtscore 206	15	63,7 (29,5)	12,3 (18,1) ^g	14	74,8 (20,4)	11,2 (11,1) ^g	1,1 [-10,44; 12,64]; 0,846 ^b
Selbstversorgung 206	15	22,3 (13,2)	5,8 (7,6) ^g	14	27,1 (10,6)	6,4 (6,0) ^g	-0,6 [-5,84; 4,64]; 0,816 ^b
Mobilität 206	15	19,0 (8,9)	3,9 (5,8) ^g	14	22,8 (6,4)	2,2 (3,4) ^g	1,7 [-1,96; 5,36]; 0,349 ^b
Kognition 206	15	22,5 (10,4)	2,6 (5,8) ^g	14	24,9 (7,2)	2,6 (4,0) ^g	0,0 [-3,82; 3,82]; > 0,999 ^b
301	Keine geeigneten Daten						
Bewältigung und Einstellungen - QoLISSY (elternberichtet) ^h							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Bewältigung 301	28	47,23 (19,93)	-1,26 (13,30) ^g	22	38,70 (19,27)	4,38 (18,74) ^g	-5,64 [-14,75; 3,47]; 0,219 ⁱ
Einstellungen 301	30	65,93 (27,80)	-1,46 (23,65) ^g	22	68,48 (27,40)	-4,26 (25,54) ^g	2,80 [-10,99; 16,60]; 0,685 ⁱ
Bewältigung und Einstellungen - QoLISSY (patientenberichtet, Personen ≥ 8 Jahre) ^h							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Bewältigung 301	27	50,75 (23,65)	-1,92 (21,54) ^g	36	47,91 (20,49)	-2,26 (23,54) ^g	0,34 [-11,22; 11,90]; 0,953 ^b
Einstellungen 301	27	58,33 (28,06)	5,79 (26,74) ^g	33	62,31 (26,81)	-2,65 (25,63) ^g	8,44 [-5,13; 22,01]; 0,218 ^b

Lebensqualität

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	Mittelwert- differenz [95%-KI]; p-Wert
QoLISSY (elternberichtet) ^h							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	31	56,68 (16,61)	-0,90 (16,98)	23	55,70 (20,40)	3,58 (14,47)	-4,47 [-13,29; 4,35]; 0,314 ⁱ
Körperlich 301	31	47,96 (19,28)	-3,06 (21,28)	23	44,27 (21,97)	3,84 (16,71)	-6,90 [-17,66; 3,85]
Sozial 301	31	56,86 (20,59)	0,62 (19,27)	23	57,85 (21,08)	6,89 (16,88)	-6,27 [-16,37; 3,83]
Emotional 301	31	65,22 (16,71)	-0,24 (16,68)	23	64,98 (23,31)	0,00 (14,66)	-0,25 [-9,00; 8,51]
Zukunft 301	29	70,78 (25,59)	2,67 (20,22)	22	75,00 (32,51)	0,68 (19,17)	1,99 [-9,25; 13,23]
Auswirkungen 301	31	58,27 (21,02)	-4,16 (17,39)	23	59,48 (21,45)	1,09 (16,87)	-5,24 [-14,73; 4,24]
QoLISSY (patientenberichtet) ^h							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	26	64,59 (17,57)	4,34 (14,42)	35	66,40 (16,05)	-0,88 (19,02)	5,22 [-3,70; 14,14]; 0,246 ^b
Körperlich 301	27	56,36 (20,27)	6,73 (17,50)	37	60,95 (17,51)	-0,13 (21,10)	6,86 [-3,09; 16,81] ^b
Sozial 301	26	66,06 (19,92)	2,44 (15,68)	37	68,02 (20,51)	-2,14 (24,62)	4,58 [-6,38; 15,54] ^b
Emotional 301	27	71,36 (21,59)	2,65 (19,77)	35	70,23 (18,15)	0,80 (21,31)	1,85 [-8,73; 12,43] ^b

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	Mittelwert- differenz [95%-KI]; p-Wert
PedsQL (elternberichtet, Personen ≥ 5 bis < 8 Jahre) ^g							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	30	71,63 (16,82)	-1,73 (18,00)	21	70,94 (16,76)	0,41 (12,68)	-2,15 [-11,32; 7,03]; 0,640 ⁱ
Körperliche Funktion 301	30	69,96 (23,40)	-3,91 (24,19)	21	69,70 (19,39)	0,00 (17,20)	-3,92 [-16,27; 8,44]
Emotionale Funktionalität 301	30	72,83 (17,25)	4,50 (20,48)	21	76,96 (17,24)	0,95 (13,10)	3,55 [-5,91; 13,01]
Soziale Funktionalität 301	30	68,50 (19,08)	-2,50 (20,88)	21	65,00 (22,91)	4,52 (18,36)	-7,02 [-18,40; 4,35]
Schulische Funktionalität 301	30	76,17 (16,49)	-3,67 (18,75)	21	72,83 (21,99)	-3,57 (15,98)	-0,10 [-10,20; 10,01]
PedsQL (patientenberichtet, Personen ≥ 8 Jahre) ^g							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	25	74,07 (11,87)	0,85 (13,80)	33	75,32 (14,98)	-2,62 (15,06)	3,47 [-4,25; 11,19]; 0,372 ^b
Körperliche Funktion 301	25	77,37 (14,11)	-0,24 (14,04)	33	77,03 (17,72)	-2,02 (16,27)	1,78 [-6,38; 9,94] ^b
Emotionale Funktionalität 301	24	75,18 (16,47)	1,88 (17,68)	33	76,29 (18,36)	0,11 (19,50)	1,77 [-8,32; 11,86] ^b
Soziale Funktionalität 301	25	73,39 (19,72)	-0,20 (25,68)	33	71,14 (19,52)	-5,61 (23,48)	5,41 [-7,58; 18,40] ^b
Schulische Funktionalität 301	25	68,39 (18,56)	2,40 (17,80)	33	75,93 (16,93)	-3,41 (18,97)	5,81 [-4,00; 15,62] ^b

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	Mittelwert- differenz [95%-KI]; p-Wert
ITQOL (Kinder ≥ 2 bis < 5 Jahre)							
Allgemeine Gesundheit 301	12	82,67 (17,71)	5,42 (16,85)	12	82,14 (15,90)	3,75 (17,60)	1,67 [-12,92; 16,25]; 0,815 ⁱ
Körperliche Fähigkeiten 206	14	68,44 (31,25)	7,38 (23,94)	14	77,90 (21,07)	-6,01 (9,83)	13,39 [-1,19; 27,96]; 0,070 ⁱ
Wachstum und Entwicklung 206	14	77,00 (17,22)	3,66 (9,05)	14	76,17 (13,95)	4,82 (11,62)	-1,16 [-9,25; 6,93]; 0,770 ⁱ
Schmerzen 206	14	87,78 (14,39)	-1,19 (20,11)	14	82,22 (12,94)	-1,19 (20,37)	0,00 [-15,73; 15,73]; > 0,999 ⁱ
Temperament und Stimmung 206	14	82,41 (9,27)	0,86 (4,76)	14	82,87 (8,49)	4,79 (9,60)	-3,93 [-9,92; 2,07]; 0,186 ⁱ
Verhalten 206	14	83,75 (11,60)	0,00 (9,81)	13	78,75 (15,79)	2,73 (23,36)	-2,73 [-17,55; 12,10]; 0,702 ⁱ
Gesamtverhalten 206	14	87,00 (15,56)	2,14 (19,29)	13	86,67 (19,24)	1,15 (21,42)	0,99 [-15,15; 17,12]; 0,901 ⁱ
Mit anderen zurechtkommen 206	keine geeigneten Daten						
Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung 206	14	66,11 (13,57)	3,05 (12,44)	13	65,11 (21,00)	-1,07 (15,43)	4,12 [-6,96; 15,19]; 0,451 ⁱ
Veränderung der Gesundheit 206	13	3,86 (0,66)	0,15 (0,69)	13	3,50 (0,85)	0,08 (0,64)	0,08 [-0,46; 0,62]; 0,771 ⁱ
301	Endpunkt nicht erhoben						

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt – ergänzend dargestellt					
206	15	15 (100,0)	16	16 (100,0)	-
301	60	59 (98,3)	61	60 (98,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^j					
206	15	1 (6,7)	16	1 (6,3)	1,07 [0,07; 15,57]; > 0,999
301	60	3 (5,0)	61	4 (6,6)	0,76 [0,18; 3,26]; 0,802
Gesamt					0,82 [0,23; 2,94]; 0,763 ^e
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^j					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	-
301	60	3 (5,0)	61	3 (4,9)	1,02 [0,21; 4,84]; > 0,999
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	-
301	60	1 (1,7)	61	0 (0)	3,05 [0,13; 73,40]; 0,367
Reaktionen an der Injektionsstelle (UEs)					
206	15	12 (80,0)	16	7 (43,8)	1,83 [0,99; 3,37]; 0,042
301	60	51 (85,0)	61	50 (82,0)	1,04 [0,88; 1,22]; 0,710
Gesamt					1,13 [0,96; 1,33]; 0,135 ^e
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (für die Studie 206 entspricht dies der relevanten Teilpopulation), die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Berechnung des IQWiG</p>					

- c. Auswertung bezogen auf die US-amerikanische Referenzpopulation der CDC mit durchschnittlicher Statur.
- d. Post-hoc-Auswertung bezogen auf die vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Wachstumsdaten aus Deutschland zur durchschnittlichen Körpergröße
- e. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt
- f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere funktionelle Selbstständigkeit; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite Gesamtscore 18 bis 126)
- g. MW (SD)
- h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine geringere Morbidität / bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- i. keine Angabe zur Berechnung des p-Werts; vermutlich t-Test
- j. enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs nicht relevant beeinflusst

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; CDC: Centers for Disease Control and Prevention (USA); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QoLISSY: The Quality of Life of Short Stature Youth; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II

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

1. Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

ca. 330 bis 460 Patientinnen und 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 Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vosoritid muss durch in der Therapie mit Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

2. Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

3.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Vosoritid	225 680,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

4.

5. Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 26. März 2024
BAnz AT 26.03.2024 B5
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vosoritid
(Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze:
Achondroplasie, \geq 2 Jahre)**

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juni 2023 (BAnz AT 13.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Vosoritid in der Fassung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BAnz AT 22.04.2022 B2) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vosoritid ergänzt:

Vosoritid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2023):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

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 Vosoritid gegenüber Best-Supportive-Care:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-92) und dem Addendum (A24-08), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑ ↑	Vorteil bei „Körpergröße (z-Score)“
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

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 Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie BMN 111-301: RCT, Vosoritid+BSC vs. Placebo+BSC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 18 Jahren über 52 Wochen

Studie BMN 111-206: RCT, Vosoritid+BSC vs. Placebo+BSC bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren

Mortalität

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität (im Rahmen der UEs erhoben)					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	-
301	60	0 (0)	61	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Körpergröße (z-Score)							
206	15	-4,27 (0,81)	0,27 [0,04; 0,50]	16	-5,13 (1,15)	-0,06 [-0,28; 0,16]	0,33 [0,00; 0,67]; 0,051
Referenzpopulation USA ^c							
301	60	-5,13 (1,11)	0,27 [0,18; 0,36]	61	-5,14 (1,07)	-0,01 [-0,10; 0,09]	0,28 [0,17; 0,39]; < 0,001
Referenzpopulation USA ^c							
	60	-5,69 (1,11)	0,28 [0,20; 0,35]	61	-5,68 (1,09)	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,28 [0,19; 0,37]; < 0,001
Referenzpopulation Deutschland ^d (ergänzend dargestellt)							
Gesamt							0,28 [0,18; 0,39]; < 0,001



Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)

206	15	4,74 (1,68)	1,99 [1,31; 2,67]	16	4,20 (1,78)	0,89 [0,23; 1,55]	1,10 [0,13; 2,07]; 0,028
301	60	4,26 (1,53)	1,71 [1,40; 2,01]	61	4,06 (1,20)	0,13 [-0,18; 0,45]	1,57 [1,22; 1,93]; < 0,001
Gesamt							1,51 [1,18; 1,85]; < 0,001

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment (ergänzend dargestellt)

206	15	2,35 (0,17)	-0,14 [-0,24; -0,04]	16	2,25 (0,19)	-0,08 [-0,18; 0,01]	-0,06 [-0,20; 0,09]; 0,425 ^p
301	60	1,98 (0,20)	-0,03 [-0,06; 0,00]	61	2,01 (0,21)	-0,02 [-0,05; 0,01]	-0,01 [-0,05; 0,02]; 0,506
Gesamt							-0,01 [-0,05; 0,02]; 0,463 ^p

Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert

Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten (ergänzend dargestellt)

Oberarmlänge zu Unterarmlänge

206	15	1,10 (0,06)	0,00 [-0,07; 0,07]	16	1,08 (0,10)	0,0 [-0,02; 0,11]	-0,05 [-0,15; 0,05]; 0,309
301	58	1,08 (0,14)	0,02 [-0,01; 0,05]	61	1,05 (0,08)	0,03 [0,00; 0,06]	-0,01 [-0,04; 0,02]; 0,568
Gesamt							0,01 [-0,04; 0,02]; 0,364 ^p

Verhältnis Oberschenkelhöhe zu Länge von Knie bis Ferse

206	15	0,64 (0,09)	0,01 [-0,02; 0,04]	16	0,64 (0,07)	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,02 [-0,03; 0,06]; 0,490
301	58	0,65 (0,07)	0,01 [0,00; 0,03]	61	0,66 (0,05)	0,02 [0,00; 0,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]; 0,568
Gesamt							0,02 [-0,03; 0,06]; 0,490 ^p

Verhältnis Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge

206	15	1,02 (0,18)	0,01 [-0,05; 0,08]	16	1,05 (0,13)	0,01 [-0,05; 0,07]	0,00 [-0,09; 0,10]; 0,965
301	58	1,07 (0,13)	0,01 [-0,01; 0,04]	61	1,08 (0,11)	0,03 [0,01; 0,06]	-0,02 [-0,05; 0,01]; 0,195
Gesamt							-0,02 [-0,05; 0,01]; 0,213 ^p

Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße im Stehen

206	15	0,87 (0,06)	0,00 [-0,02; 0,02]	16	0,88 (0,03)	0,01 [-0,01; 0,03]	-0,01 [-0,03; 0,02]; 0,620
301	58	0,90 (0,06)	0,00 [-0,01; 0,00]	61	0,90 (0,04)	0,00 [0,00; 0,01]	-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,123
Gesamt							-0,01 [-0,02; 0,00]; 0,035 ^p



Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)^f							
Gesamtscore 206	15	63,7 (29,5)	12,3 (18,1) ^g	14	74,8 (20,4)	11,2 (11,1) ^g	1,1 [-10,44; 12,64]; 0,846 ^b
Selbstversorgung 206	15	22,3 (13,2)	5,8 (7,6) ^g	14	27,1 (10,6)	6,4 (6,0) ^g	-0,6 [-5,84; 4,64]; 0,816 ^b
Mobilität 206	15	19,0 (8,9)	3,9 (5,8) ^g	14	22,8 (6,4)	2,2 (3,4) ^g	1,7 [-1,96; 5,36]; 0,349 ^b
Kognition 206	15	22,5 (10,4)	2,6 (5,8) ^g	14	24,9 (7,2)	2,6 (4,0) ^g	0,0 [-3,82; 3,82]; > 0,999 ^b
301	Keine geeigneten Daten						
Bewältigung und Einstellungen – QoLISSY (elternberichtet)^h							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Bewältigung 301	28	47,23 (19,93)	-1,26 (13,30) ^g	22	38,70 (19,27)	4,38 (18,74) ^g	-5,64 [-14,75; 3,47]; 0,219 ⁱ
Einstellungen 301	30	65,93 (27,80)	-1,46 (23,65) ^g	22	68,48 (27,40)	-4,26 (25,54) ^g	2,80 [-10,99; 16,60]; 0,685 ⁱ
Bewältigung und Einstellungen – QoLISSY (patientenberichtet, Personen ≥ 8 Jahre)^h							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Bewältigung 301	27	50,75 (23,65)	-1,92 (21,54) ^g	36	47,91 (20,49)	-2,26 (23,54) ^g	0,34 [-11,22; 11,90]; 0,953 ^b
Einstellungen 301	27	58,33 (28,06)	5,79 (26,74) ^g	33	62,31 (26,81)	-2,65 (25,63) ^g	8,44 [-5,13; 22,01]; 0,218 ^b
Lebensqualität							
Endpunkt; Studie	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SD) [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
QoLISSY (elternberichtet)^h							
206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	31	56,68 (16,61)	-0,90 (16,98)	23	55,70 (20,40)	3,58 (14,47)	-4,47 [-13,29; 4,35]; 0,314 ⁱ
Körperlich 301	31	47,96 (19,28)	-3,06 (21,28)	23	44,27 (21,97)	3,84 (16,71)	-6,90 [-17,66; 3,85]
Sozial 301	31	56,86 (20,59)	0,62 (19,27)	23	57,85 (21,08)	6,89 (16,88)	-6,27 [-16,37; 3,83]
Emotional 301	31	65,22 (16,71)	-0,24 (16,68)	23	64,98 (23,31)	0,00 (14,66)	-0,25 [-9,00; 8,51]
Zukunft 301	29	70,78 (25,59)	2,67 (20,22)	22	75,00 (32,51)	0,68 (19,17)	1,99 [-9,25; 13,23]
Auswirkungen 301	31	58,27 (21,02)	-4,16 (17,39)	23	59,48 (21,45)	1,09 (16,87)	-5,24 [-14,73; 4,24]



QoLISSY (patientenberichtet)^h

206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	26	64,59 (17,57)	4,34 (14,42)	35	66,40 (16,05)	-0,88 (19,02)	5,22 [-3,70; 14,14]; 0,246 ^b
Körperlich 301	27	56,36 (20,27)	6,73 (17,50)	37	60,95 (17,51)	-0,13 (21,10)	6,86 [-3,09; 16,81] ^b
Sozial 301	26	66,06 (19,92)	2,44 (15,68)	37	68,02 (20,51)	-2,14 (24,62)	4,58 [-6,38; 15,54] ^b
Emotional 301	27	71,36 (21,59)	2,65 (19,77)	35	70,23 (18,15)	0,80 (21,31)	1,85 [-8,73; 12,43] ^b

PedsQL (elternberichtet, Personen ≥ 5 bis < 8 Jahre)^g

206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	30	71,63 (16,82)	-1,73 (18,00)	21	70,94 (16,76)	0,41 (12,68)	-2,15 [-11,32; 7,03]; 0,640 ⁱ
Körperliche Funktion 301	30	69,96 (23,40)	-3,91 (24,19)	21	69,70 (19,39)	0,00 (17,20)	-3,92 [-16,27; 8,44]
Emotionale Funktionalität 301	30	72,83 (17,25)	4,50 (20,48)	21	76,96 (17,24)	0,95 (13,10)	3,55 [-5,91; 13,01]
Soziale Funktionalität 301	30	68,50 (19,08)	-2,50 (20,88)	21	65,00 (22,91)	4,52 (18,36)	-7,02 [-18,40; 4,35]
Schulische Funktionalität 301	30	76,17 (16,49)	-3,67 (18,75)	21	72,83 (21,99)	-3,57 (15,98)	-0,10 [-10,20; 10,01]

PedsQL (patientenberichtet, Personen ≥ 8 Jahre)^g

206	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamtscore 301	25	74,07 (11,87)	0,85 (13,80)	33	75,32 (14,98)	-2,62 (15,06)	3,47 [-4,25; 11,19]; 0,372 ^b
Körperliche Funktion 301	25	77,37 (14,11)	-0,24 (14,04)	33	77,03 (17,72)	-2,02 (16,27)	1,78 [-6,38; 9,94] ^b
Emotionale Funktionalität 301	24	75,18 (16,47)	1,88 (17,68)	33	76,29 (18,36)	0,11 (19,50)	1,77 [-8,32; 11,86] ^b
Soziale Funktionalität 301	25	73,39 (19,72)	-0,20 (25,68)	33	71,14 (19,52)	-5,61 (23,48)	5,41 [-7,58; 18,40] ^b
Schulische Funktionalität 301	25	68,39 (18,56)	2,40 (17,80)	33	75,93 (16,93)	-3,41 (18,97)	5,81 [-4,00; 15,62] ^b

ITQOL (Kinder ≥ 2 bis < 5 Jahre)

Allgemeine Gesundheit 301	12	82,67 (17,71)	5,42 (16,85)	12	82,14 (15,90)	3,75 (17,60)	1,67 [-12,92; 16,25]; 0,815 ⁱ
Körperliche Fähigkeiten 206	14	68,44 (31,25)	7,38 (23,94)	14	77,90 (21,07)	-6,01 (9,83)	13,39 [-1,19; 27,96]; 0,070 ⁱ
Wachstum und Entwicklung 206	14	77,00 (17,22)	3,66 (9,05)	14	76,17 (13,95)	4,82 (11,62)	-1,16 [-9,25; 6,93]; 0,770 ⁱ



Schmerzen 206	14	87,78 (14,39)	-1,19 (20,11)	14	82,22 (12,94)	-1,19 (20,37)	0,00 [-15,73; 15,73]; > 0,999 ⁱ
Temperament und Stimmung 206	14	82,41 (9,27)	0,86 (4,76)	14	82,87 (8,49)	4,79 (9,60)	-3,93 [-9,92; 2,07]; 0,186 ⁱ
Verhalten 206	14	83,75 (11,60)	0,00 (9,81)	13	78,75 (15,79)	2,73 (23,36)	-2,73 [-17,55; 12,10]; 0,702 ⁱ
Gesamtverhalten 206	14	87,00 (15,56)	2,14 (19,29)	13	86,67 (19,24)	1,15 (21,42)	0,99 [-15,15; 17,12]; 0,901 ⁱ
Mit anderen zurechtkommen 206	keine geeigneten Daten						
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung 206	14	66,11 (13,57)	3,05 (12,44)	13	65,11 (21,00)	-1,07 (15,43)	4,12 [-6,96; 15,19]; 0,451 ⁱ
Veränderung der Gesundheit 206	13	3,86 (0,66)	0,15 (0,69)	13	3,50 (0,85)	0,08 (0,64)	0,08 [-0,46; 0,62]; 0,771 ⁱ
301	Endpunkt nicht erhoben						

Nebenwirkungen

Endpunkt: Studie	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt – ergänzend dargestellt					
206	15	15 (100,0)	16	16 (100,0)	-
301	60	59 (98,3)	61	60 (98,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ^j					
206	15	1 (6,7)	16	1 (6,3)	1,07 [0,07; 15,57]; > 0,999
301	60	3 (5,0)	61	4 (6,6)	0,76 [0,18; 3,26]; 0,802
Gesamt					0,82 [0,23; 2,94]; 0,763 ^e
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ^j					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	-
301	60	3 (5,0)	61	3 (4,9)	1,02 [0,21; 4,84]; > 0,999
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
206	15	0 (0)	16	0 (0)	-
301	60	1 (1,7)	61	0 (0)	3,05 [0,13; 73,40]; 0,367
Reaktionen an der Injektionsstelle (UEs)					
206	15	12 (80,0)	16	7 (43,8)	1,83 [0,99; 3,37]; 0,042
301	60	51 (85,0)	61	50 (82,0)	1,04 [0,88; 1,22]; 0,710
Gesamt					1,13 [0,96; 1,33]; 0,135 ^e



- a Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden (für die Studie 206 entspricht dies der relevanten Teilpopulation), die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- b Berechnung des IQWiG
- c Auswertung bezogen auf die US-amerikanische Referenzpopulation der CDC mit durchschnittlicher Statur.
- d Post-hoc-Auswertung bezogen auf die vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Wachstumsdaten aus Deutschland zur durchschnittlichen Körpergröße
- e Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt
- f Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere funktionelle Selbstständigkeit; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite Gesamtscore 18 bis 126)
- g MW (SD)
- h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine geringere Morbidität/bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- i keine Angabe zur Berechnung des p-Werts; vermutlich t-Test
- j enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs nicht relevant beeinflusst

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; CDC: Centers for Disease Control and Prevention (USA); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QoLISSY: The Quality of Life of Short Stature Youth; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

ca. 330 bis 460 Patientinnen und 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 Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vosoritid muss durch in der Therapie mit Wachstumsstörungen oder skelettalen Dysplasien erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vosoritid	225 680,60 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.



Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. September 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Vosoritid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

A. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio-€-Umsatzgrenze: Achondroplasie, ≥ 2 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vosoritid
- **Handelsname:** Voxzogo
- **Therapeutisches Gebiet:** Achondroplasie (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BioMarin International Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-09-01-D-979)

Modul 1

(PDF 571,71 kB)

Modul 2

(PDF 367,43 kB)

Modul 3A

(PDF 1,58 MB)

Modul 4A

(PDF 10,38 MB)

Modul 4A Anhang 4G

(PDF 7,26 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/992/>

01.12.2023 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 392,82 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vosoritid (Voxzogo)

VOXZOGO® wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 4 Monaten angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab dem Alter von 2 Jahren, deren Wachstumsfugen noch offen sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vosoritid:

- 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.

Stand der Information: September 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,86 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 204,74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2023
 - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vosoritid - 2023-09-01-D-979*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vosoritid (Neubewertung wegen Überschreitung der 30 Mio-€-Umsatzgrenze: Achondroplas

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.12.2023 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vosoritid**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioMarin Deutschland GmbH	22.12.2023
Prof. Dr. med. Klaus Mohnike; Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg	18.12.2023
Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH	20.12.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.12.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2023
Prof. Dr. Oliver Semler; Uniklinik Köln	22.12.2023
Prof. Dr. med Tilman Rohrer; Universität des Saarlandes	22.12.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BioMarin Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Reichert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Zeiß	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Schmidt	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Butt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. med. Klaus Mohnike; Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg						
Hr. Prof. Dr. Mohnike	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH						
Fr. Dr. Abel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hagenlocher	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Fr. PD Dr. Dathe	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Rascher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Oliver Semler; Uniklinik Köln						
Hr. Prof. Dr. Semler	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Rohrer Universität des Saarlandes						

Hr. Prof. Dr. Rohrer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
-------------------------	----	------	------	------	------	----

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme BioMarin Deutschland GmbH

Datum	22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Vosoritid/Voxzogo®
Stellungnahme von	<i>BioMarin International Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vosoritid (VOXZOGO®) ist ein Arzneimittel, welches zur Behandlung der Achondroplasie (ACH) bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten indiziert ist, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers war Vosoritid zugelassen für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind und die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. Diese Stellungnahme bezieht sich daher nur auf das Anwendungsgebiet ab 2 Jahren und das Nutzenbewertungsverfahren von Vosoritid (VOXZOGO®) nach Überschreitung der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro.</p> <p>ACH ist eine schwerwiegende, seltene, genetische Erkrankung, die sich durch disproportionalen Kleinwuchs auszeichnet und mit erheblichen Beeinträchtigungen für die Patienten verbunden ist. Vosoritid ist die erste und einzige zielgerichtete Therapie für Kinder mit Achondroplasie.</p> <p>Eine Nutzenbewertung von Vosoritid als Orphan Drug wurde am 18. März 2022 abgeschlossen. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs und mangels wirksamer Behandlungsalternativen hat sich Vosoritid in kurzer Zeit als bevorzugte pharmakologische Behandlung der Achondroplasie etabliert, sodass mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen EURO die Einreichung eines</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vollständigen Dossiers und erneute Nutzenbewertung erforderlich wurde.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vosoritid wurden in einem umfassenden klinischen Phase-II/III-Programm untersucht. Die Zulassung von Vosoritid beruht auf einer Evidenzlage die weit über das für seltene Leiden übliche Maß hinausgeht.</p> <p>Mit den zwei 52-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Studien (BMN 111-206 für die Altersgruppe von 2 bis < 5 Jahren und BMN 111-301 für Kinder in der Altersgruppe von 5 bis <18 Jahren) konnte eine bisher (ohne Vosoritid) nicht erreichte deutliche Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, repräsentiert durch Placebo, bei patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden. Durch das umfassende Studienprogramm mit den vier Langzeit- (BMN 111-202) bzw. Langzeit-Erweiterungsstudien (BMN 111-302, BMN 111-205, BMN 111-208) konnte die Nachhaltigkeit des Behandlungseffekts von Vosoritid mit bis zu max. 8 Jahren Beobachtungsdauer untermauert werden. Zusätzlich wurden vergleichende Analysen dieser offenen Behandlungsarme gegenüber externen unbehandelten Kontrollen aus unabhängigen Quellen von Daten zum natürlichen Verlauf bei Achondroplasie durchgeführt</p> <p>Die klinischen Daten von Vosoritid zeigen dabei einen bedeutsamen und nachhaltigen Ausgleich der jährlichen Wachstumsverzögerung bei Kindern mit Achondroplasie, so dass das Achondroplasie-bedingte verringerte Wachstum in wesentlichem Maße kompensiert wird. Zentrale und patientenrelevante Endpunkt bei der Behandlung der</p>	<p>Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studien BMN-111-206 und -301 zugrunde, die die Gabe von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie über 52 Wochen jeweils zusätzlich zu BSC untersuchten (206: 2 bis <5 Jahre und 301: 5 bis 18 Jahre). Für eine Einschätzung der Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid werden Teilergebnisse der im Dossier vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet.</p> <p>Im Rahmen der Studien 206 und 301 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich basierend auf der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten zu diesem Endpunkt legen darüber hinaus nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf Wachstum über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Für die funktionelle Beeinträchtigung liegt weder ein Vor- noch ein Nachteil für Vosoritid in der Studie 206 vor.</p> <p>Auch hinsichtlich der Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, QoLISSY und PedsQL, und bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Patient:innen mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Achondroplasie stellen die nach Alter und Geschlecht adjustierte Körpergröße (z-Score) und die Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) dar. Für Menschen mit Achondroplasie ist ein verbessertes Wachstum und die damit zusammenhängende Änderung der Stehhöhe von zentraler Bedeutung, führen sie doch letztlich zu einer Verbesserung der finalen Erwachsenengröße. Da die finale Körpergröße, Wachstumsgeschwindigkeit sowie der z-Score in kausalem Zusammenhang stehen, sind diese als patientenrelevant einzustufen und in die Nutzbewertung mit einzubeziehen.</p> <p>Ebenso wichtig ist, dass es keine Verschlechterung der Körperproportionen gab, was darauf hindeutet, dass bei einer Verbesserung des linearen Knochenwachstums eine gewisse Verbesserung der Proportionalität im Laufe der Zeit beobachtet werden kann, und dass es keine pathologische Beschleunigung der Knochenreifung gab.</p> <p>Vosoritid zeigte ein gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne statistisch signifikante Unterschiede der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsarmen mit Ausnahme von milden (Grad 1), vorübergehenden Reaktionen an der Injektionsstelle.</p> <p>Die Gesamtschau dieser umfangreichen Evidenz eines Medikaments für ein seltenes Leiden sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens von Vosoritid in der Behandlung der Achondroplasie herangezogen werden.</p> <p>Im Folgenden nimmt BioMarin insbesondere zur Bedeutung des z-Score Körpergröße als direkt patientenrelevanten Endpunkt Stellung. Zudem</p>	<p>quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patient:innen auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.</p> <p>Zudem bestehen Unsicherheiten, wie bzw. ob sich die Vosoritid-Behandlung auf die durch die Achondroplasie entstehende Disproportionalität der Körperproportionen auswirkt, da keine geeigneten Daten gegenüber einer gesunden Referenzpopulation vorliegen.</p> <p>Insgesamt wird ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden Zusammenhänge mit bzw. Rückschlüsse auf die durch eine Vosoritid-Behandlung erreichbare finale Gesamtgröße und weitere Aspekte erörtert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.14 und 1.56, Zeile 14	<p>Das IQWiG kommentiert, dass „Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) ... schwer abschätzbar [ist], was eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bedeutet. Zudem liegen bisher noch keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, welche Vosoritid durchgängig ab dem Alter von 2 Jahren bis zum Verschluss der Wachstumsfugen erhalten haben. Damit ist auch die letztendlich durch eine Vosoritid-Behandlung erreichbare finale Gesamtgröße derzeit noch nicht genau bekannt. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht quantifizieren.“</p> <p>Weiter merkt das IQWiG an:</p> <p>„Auf Endpunktebene ergibt sich für die Körpergröße (z-Score) zunächst ein Beleg für einen Zusatznutzen. Die Betrachtung der Körpergröße (z-Score) erlaubt jedoch allenfalls einen indirekten Rückschluss auf den Effekt einer Vosoritid-Behandlung auf die mit der Achondroplasie assoziierten Folgekomplikationen und funktionellen Beeinträchtigungen. Endpunkte, welche Folgekomplikationen oder funktionelle Beeinträchtigungen direkt erfassen, wurden in den vorliegenden Studien jedoch nicht erhoben bzw. zeigten keine statistisch signifikanten Effekte zum Vorteil von Vosoritid. Zudem liegen</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch für die weiteren anthropometrischen Endpunkte (Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten), welche Achondroplasie-assoziierte Merkmale abbilden keine geeigneten Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen der vom pU vorgelegten Operationalisierung zeigt sich allerdings keine Veränderung des disproportionierten Wachstums. Daraus ergeben sich Limitationen in der Aussagesicherheit zum Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>Mit der oben zitierten Aussage, erkennt das IQWiG den z-Score Körpergröße als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation Achondroplasie an. Ebenso hatte der G-BA bereits im Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Vosoritid vom 18. März 2022 den z-Score Körpergröße als patientenrelevant und die dargestellten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen als klinisch relevant eingestuft. Wie im vorliegenden Dossier belegt, betrug in Studie BMN 111-301 der Unterschied der LS Mean Veränderung gegenüber Baseline 0,28 SD (95% KI: 0,17, 0,39; p<0,0001) und war statistisch hoch signifikant zugunsten von Vosoritid. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (95% KI) liegt mit 0,96 (0,57; 1,34) erheblich über der vom IQWiG definierten Irrelevanzschwelle von 0,2, was belegt, dass der gezeigte Unterschied</p>	<p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (± 0) dargestellt.</p> <p>In der Studie 206 und der Studie 301 wurde eine US-amerikanische Referenzpopulation zur Berechnung des z-Score verwendet. Darüber hinaus liegen post hoc Auswertungen zu</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht nur statistisch hochsignifikant, sondern auch klinisch relevant ist. Ebenso war die standardisierte Mittelwertdifferenz in der Per Protokoll Population statistisch hochsignifikant und klinisch relevant (0,95; 95% KI 0,56; 1,35). Dieser klinisch relevante therapeutische Nutzen bereits nach dem ersten Behandlungsjahr ist für verschiedene Entwicklungsphasen (abhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bzw. Alter bei Therapiebeginn) belegt. In der Studie BMN 111-206 ergab sich für den z-Score Körpergröße eine numerische Verbesserung von 0,33 SD in der Vosoritid-Gruppe der 2- bis 5-Jährigen im Vergleich zu Placebo. Zielsetzung der Behandlung mit Vosoritid ist die Verbesserung der finalen Gesamtgröße, was durch einen frühen Behandlungsbeginn optimiert werden kann. Entsprechend der Natur dieses Therapeutikums wirkt sich jedes Jahr Behandlung bis zum Schließen der Wachstumsfugen auf die mögliche finale Gesamtgröße und Verringerung des Kleinwuchses (definiert als ein Größendefizit von -2,0 oder mehr Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht) aus.</p> <p>Derzeit liegen keine Daten zu einer langfristigen Behandlung, sprich von frühzeitigem Behandlungsbeginn (mit 2 Jahren) bis zum Schließen der Wachstumsfugen (mit 18 Jahren) vor. Eine Studiendauer von 16 Jahren</p>	<p>einer deutschen Referenzpopulation für die Studie 301 vor, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext abzuschätzen.</p> <p>Zu Baseline wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur jeweils gewählten Referenzpopulation auf. Die Metaanalyse der Studien 206 und 301 für den Endpunkt Körpergröße als z-Score in Bezug auf die amerikanische Referenzpopulation zeigt eine signifikante Verbesserung der Körpergröße mit Vosoritid im Vergleich zu Placebo. Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206) wuchsen über die Studiendauer von 52 Wochen unter Vosoritid-Behandlung durchschnittlich 0,96 cm mehr als im Placebo-Arm. Bei den Personen ≥ 5 Jahre in der Studie 301 war es eine Differenz von 1,57 cm.</p> <p>Die unterstützende Betrachtung der Langzeitdaten aus den Studien 901/301/302 (2-Jahres-Vergleich gegenüber Placebo), 206/208 (bis zu 2,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline), 301/302 (bis zu 3,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) bzw. 202/205 (bis</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor Zulassung ist einerseits ethisch nicht vertretbar und wird auch bei anderen Krankheiten mit Langzeitbehandlung von den Zulassungsbehörden für die Nutzen-Risiko-Bewertung nicht gefordert. Neben den im vorliegenden Dossier dargestellten 7-Jahresdaten aus klinischen Studien erhärten auch Prognosen zur Auswirkung auf die finale Gesamtgröße den Langzeiteffekt von Vosoritid. Sie wurden von BioMarin bereits in dem Dossier vom 30.9.2021 vorgelegt und umfassen Extrapolationsanalysen, die das Wachstum nach der letzten verfügbaren Größenmessung sowie verfügbare Langzeitdaten und verschiedene Annahmen berücksichtigen und die finale Gesamtgröße beim Erreichen eines Alters von 16 Jahren schätzen. Selbst unter der konservativen Annahme, dass die Probanden nach der zuletzt erfassten Messung nicht mehr wachsen (last observed carried forward [LOCF]), ergab sich ein mittlerer Unterschied von 11,57 cm zwischen den Probanden in der Vosoritid-Gruppe und der externen Kontrolle, während eine Annahme von gleichbleibendem Wachstum unter Vosoritid-Therapie zu einem Unterschied von 19,01 cm (95% KI: 13,57 cm; 24,46 cm) führte. Da bereits gezeigt wurde, dass Vosoritid nicht zu einem verfrühten Epiphysenschluss führt, unterstützt diese Analyse die Evidenz, dass die Wirkung von Vosoritid auf das Wachstum über einen längeren Zeitraum kontinuierlich bestehen bleibt und letztendlich zu einer signifikanten Zunahme der finalen Gesamtgröße führen und somit</p>	<p>zu 7 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) zeigt, dass der Effekt auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist und stellen die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglicherweise zu einer Gesamtgröße oberhalb von 1,40m (die deutsche Gesundheitsgesetzgebung besagt, dass Menschen unter einer Körpergröße von 1,40 m als behindert oder sogar schwerbehindert gelten [1-3]) führen kann.</p> <p>Weiterhin hat BioMarin ein modifiziertes Delphi Panel zu den erwarteten langfristigen Auswirkungen einer Vosoritid-Behandlung in Bezug auf Komplikationen zusätzlich zur Körpergröße (z.B. Proportionalität und Bewältigung der Aufgaben des täglichen Lebens, weitere Komplikationen sowie damit verbundene Krankenhausaufenthalte) durchgeführt [4].</p> <p>Das internationale Panel bestand aus 14 Ärzten (7 davon waren Hauptprüfer in Vosoritid-Studien) und wurde auf einer virtuellen Plattform durchgeführt, gefolgt von einer anonymen individuellen Bewertungsrunde.</p> <p>Die Panelmitglieder erwarten, dass die in den klinischen Studien beobachtete Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit bei Personen, die zwischen 2 Jahren und der Pubertät mit einer Langzeitbehandlung beginnen, bis zum Erreichen der endgültigen Körpergröße beibehalten (92 %) und wahrscheinlich zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment führen wird (85 %).</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Alter bei Behandlungsbeginn und die Behandlungsdauer beeinflussen wahrscheinlich die Auswirkungen von Vosoritid auf die Komplikationen, bei denen eine Wirkung beobachtet oder erwartet wird. So halten es insgesamt mehr als 75 % der Teilnehmer für denkbar, dass je früher mit der Langzeitbehandlung begonnen wird, desto größer die Wahrscheinlichkeit eines positiven Effekts auf die Lebenszeitinzidenz von symptomatischer Spinalkanalstenose (92%), Kyphose (83%), obstruktiver Schlafapnoe (75%) und Foramen magnum-Stenose (75%) ist. Ein früherer Beginn der Langzeitbehandlung mit Vosoritid reduziert vermutlich auch notwendige Achondroplasie-bedingte Operationen im Lauf des Lebens (90 %).</p> <p>Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass dieses internationale Expertenpanel bestätigt, dass das Alter zu Beginn der Behandlung und die Behandlungsdauer wahrscheinlich die Auswirkungen von Vosoritid auf die Funktionseinschränkungen beeinflussen. Ebenso ist ein positiver Effekt auf die klinischen und funktionellen Auswirkungen der Achondroplasie durch die langfristige Einnahme von Vosoritid zu erwarten, neben der Körpergröße sind hier insbesondere eine verbesserte Proportionalität, sowie vermindertes Auftreten von symptomatischer Spinalkanalstenose, Kyphose, obstruktiver Schlafapnoe und Foramen magnum-Stenose zu erwarten.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagenen Änderung:</p> <p>BioMarin ist entgegen der Einschätzung von IQWiG der Ansicht, dass angesichts der umfassenden Datenlage von Vosoritid mit bis zu 7 Jahren Behandlung aus zwei randomisierten kontrollierten Studien, dem Beleg des klinisch relevanten Unterschiedes im z-Score-Körpergröße zwischen Vosoritid- und Placebogruppe, Schätzungen zur finalen Gesamtgröße sowie übereinstimmenden Aussagen von Teilnehmern eines Delphi Panels ein direkter Rückschluss auf den Effekt einer Vosoritid-Behandlung möglich ist sowie eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt. In der Zusammenschau aller Daten wird der Zusatznutzen als erheblich eingestuft.</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.</p>
Seite 1.22, Zeile 19	<p>Kommentar des IQWiG zu den deskriptiven Auswertungen der Langzeit-Erweiterungsstudie BMN 111-206/208:</p> <p>„Für die unterstützende Betrachtung von Langzeiteffekten sind aufgrund der Zulassung von Vosoritid ab 2 Jahren jeweils die Auswertungen mit Kindern im Alter von 24 bis < 60 Monaten und ≥ 60 Monate relevant, und von diesen auch nur die vos/vos-Arme ohne Sentinels, da diese einen längeren Zeitraum mit einer Gabe von</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vosoritid abbilden. Auswertungen unter Ausschluss der unverblindeten Sentinel-Patientinnen und -Patienten liegen nicht vor.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>Die Daten unter Ausschluss der unverblindeten Sentinel-Patienten liegen für die randomisierte, kontrollierte Studie BMN 111-206, jedoch nicht für die Langzeit-Erweiterungsstudie BMN 111-206/208 vor. Zum Zeitpunkt der mündlichen Anhörung werden diese Resultate verfügbar sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme und Berücksichtigung der Daten nach der mündlichen Anhörung.</p>	
Seite 1.23, Zeile 38	<p>Kommentar des IQWiG bezüglich vergleichender Wirksamkeitsanalysen gegenüber externen Kontrollarmen (unbehandelte Vergleichspopulation entsprechend Best Supportive Care):</p> <p>„[...] hat der pU keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Der Studienpool ist somit hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie potenziell unvollständig. Aufgrund dessen sind auch</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Längsschnittanalysen nicht für eine unterstützende Betrachtung geeignet.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>Bei der Auswahl der Datenquelle für die vergleichenden Wirksamkeitsanalysen der Langzeitdaten gegenüber unbehandelten externen Vergleichspopulationen (entsprechend Best Supportive Care) wurde auf folgende Eigenschaften geachtet, um den Empfehlungen der behördlichen Leitlinien zu entsprechen (FDA Draft Guidance for Industry: Rare Disease Natural History Studies for Drug Development [März 2019]) [5]:</p> <p>Die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation sollten</p> <ul style="list-style-type: none"> - für die Achondroplasie-Population, die an den Vosoritid-Interventionsstudien teilnimmt, repräsentativ sein und ebenso anderen veröffentlichten Datenquellen entsprechen, um das Potenzial für Selektionsverzerrungen zu verringern - eine ähnliche Qualität und Vorgehensweise bei der Datenerhebung wie bei den interventionellen Vosoritid-Studien aufweisen, um das Potenzial für Informationsverzerrungen zu verringern - ausreichend aktuell sein, ähnlich den Interventionsstudien 	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- eine ausreichende Anzahl unbehandelter Teilnehmer mit einer bestätigten Diagnose der Erkrankung einschließen, für die vollständige und stringent erhobene Größendaten verfügbar waren, die BioMarin zugänglich waren, und deren Daten zur Weitergabe an die Gesundheitsbehörden zur Verfügung standen sowie repräsentativ für die eingeschriebene Teilnehmerpopulation und den vorherrschenden Pflegestandard an den Vosoritid-Prüfzentren waren</p> <p>Darüber hinaus mussten die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation über umfangreiche Quer- und Längsschnittdaten zur Körpergröße der Teilnehmer für den zu untersuchenden Alterszeitraum mit dokumentiertem Alter zum Zeitpunkt der Größenbestimmung verfügen. Die Größe sollte die in den Studien verwendete pädiatrische Altersspanne (bis zu 8 Jahren) abdecken, so dass eine ausreichende Anzahl von unbehandelten Teilnehmern mit Teilnehmern an den Interventionsstudien zu Vosoritid abgeglichen werden kann und auch eine Längsschnittbeobachtung möglich ist.</p> <p>Um Informationsverzerrungen zu minimieren, mussten die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation die anthropometrischen Messungen exakt und nach einem gleich hohen Standard wie in klinischen Studien erfassen lassen. Um dies zu erreichen, mussten der Hauptprüfer und die Studienzentren</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenerfassungstechniken anwenden, wie z. B. sorgfältige Aufzeichnungen und die Verwendung von Protokollen für die Datenerfassung und -speicherung, die die Vollständigkeit, Genauigkeit und überprüfbare Herkunft der Daten gewährleisten.</p> <p>Schließlich ist es wichtig, dass die Datenquellen für die unbehandelte Vergleichspopulation zeitgemäß genug sind, um die aktuellen Standards der multidisziplinären Betreuung, die Ernährungsstandards und andere Faktoren, die das Wachstum beeinflussen, widerzuspiegeln, um eine Verzerrung des langfristigen Trends zu minimieren, auch wenn nicht davon auszugehen ist, dass es im Laufe der Zeit beträchtliche Schwankungen bei der klinischen Bewertung oder den Messstandards für die Körpergröße geben wird.</p> <p>Das Paket der Datenquellen, die diese Anforderungen erfüllten und deshalb als externe Kontrollen verwendet wurden, umfasst die folgende aktuelle, retrospektive Beobachtungsstudie sowie prospektive Studien aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Vosoritid, die in Nordamerika und Europa durchgeführt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Achondroplasia Natural History (ACH-NH) Studie, publiziert als CLARITY Studie: auf Basis eines Studienprotokolls durchgeführte retrospektive, multizentrische Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf bei Achondroplasie-Patienten, bei der 1374 	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Teilnehmer im Alter von 0 bis 75 Jahren teilnahmen und bei denen insgesamt 14.292 Größenmessungen durchgeführt wurden [6].</p> <p>- Ein Pool aus Beobachtungs- und Placebo-Studiendaten des klinischen Entwicklungsprogramms von Vosoritid, der prospektive Beobachtungsdaten aus der Studie 111-901, Vorbehandlungsdaten (Beobachtungsdaten) aus der Studie BMN 111-206 und Daten aus den Placebo-Phasen der Studien BMN 111-301 und BMN 111-206 umfasst und 369 Teilnehmer zwischen 0 und 15 Jahren mit insgesamt 3089 Größenmessungen repräsentiert (Beobachtungs-/Placebo-datenquelle) [7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Nach Ansicht von BioMarin ist damit der Studienpool hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachvollziehbar und bildet die unbehandelte Population ausreichend ab. Deshalb sollten die vergleichenden Wirksamkeitsanalysen der Langzeitdaten der Studie BMN 111-206/208 gegenüber unbehandelten externen Vergleichspopulationen berücksichtigt werden.</p> <p>Diese zeigten in der Kohorte der Kinder mit 2 bis < 5 Jahren mittels Längsschnittanalysen über alle 4 Jahre statistisch signifikante Unterschiede des z-Scores Körpergröße zu Gunsten der mit Vosoritid behandelten Probanden im Vergleich mit der externen Kontrollgruppe</p>	

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus der Achondroplasia Natural History (ACH-NH) Studie und über 3 Jahre auch im Vergleich mit dem Pool aus Beobachtungs- und Placebo-Studiendaten (Jahr 4 unzureichende Daten). Der mittlere Zuwachs (95% KI) des z-Scores Körpergröße im Vergleich zu den zwei externen Kontrollen ACH-NH und Beobachtungs-/Placebo-Daten war jeweils im Jahr 1 +0,45 (0,28, 0,63); $p < 0,0001$ und +0,45 (0,29, 0,61); $p < 0,0001$, im Jahr 2 +0,59 (0,38, 0,80); $p < 0,0001$ und +0,57 (0,36, 0,79), $p < 0,0001$, im Jahr 3 +0,86 (0,57, 1,15); $p < 0,0001$ und +0,73 (0,33, 1,13); $p = 0,0007$ und im Jahr 4 +1,29 (0,83, 1,74); $p < 0,0001$ (unzureichende Daten versus pbo/obs-Kontrolle).</p>	
Seite 1.39, Zeile 21	<p>Kommentar des IQWiG zu Auswertungen der Instrumente zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität: „Bei den für das Dossier zusätzlich durchgeführten stetigen Analysen zu den Instrumenten WeeFIM, QoLISSY und PedsQL fehlen Angaben zum Modell bzw. p-Wert. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung eigene Berechnungen durchgeführt.“</p> <p>Anmerkung BioMarin: Wie in den Fußnoten der entsprechenden Tabellen angemerkt, handelt es sich um zweiseitige p-Werte (Modul 4, Tabellen 4-66, 4-67, 4-71, 4-72, 4-80, 4-81). Hedges' g ist eine Effektgröße, die die standardisierte</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mittlere Differenz (SMD) darstellt. SMD basiert auf einem LS-Mittelwert aus einem allgemeinen linearen Modell (GLM). Das zweiseitige Konfidenzintervall der SMD basiert auf einer nichtzentralen t-Verteilung.	
Seite 1.41, Zeile 5	<p>Kommentar des IQWiG zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Instrumente PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) und QoLISSY (Quality of Life in Short Stature Youth):</p> <p>„Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis < 18 Jahren hinreichend durch die patientenberichtete Erhebung abgebildet wird, werden die Auswertungen der elternberichten Versionen des Instrumentes für diese Altersgruppe nicht herangezogen. Separate Auswertungen der elternberichteten Version für die Altersgruppe 5 bis < 8 Jahre, für die in der Studie 301 keine patientenberichtete Version verwendet wurde, legt der pU nicht vor. Somit liegen für die Altersklasse der 5 bis < 8-Jährigen keine geeigneten Daten vor. Dieselbe Situation liegt ebenfalls für den erhobenen PedsQL vor.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p>	In der Studie 301 wurden sowohl die elternberichteten als auch die patientenberichteten Versionen der Lebensqualitätsfragebögen QoLISSY und PedsQL erhoben. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis < 18 Jahren hinreichend durch die für die Nutzenbewertung relevante patientenberichtete Erhebung abgebildet wird, werden die Auswertungen der elternberichten Versionen des Instrumentes nur für Kinder im Alter von 5 bis < 8 Jahren herangezogen.

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie BMN 111-301 können Subgruppenanalysen des PedsQL und des QoLISSY jeweils für die elternberichtete Version für die Altersgruppe ≥ 5 bis < 8 Jahre herangezogen werden. Diese Subgruppenanalysen sind mit Anhang 4-G eingereicht worden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme und Berücksichtigung der Daten der Subgruppenanalysen des PedsQL und des QoLISSY jeweils von der elternberichteten Version der Studie BMN 111-301 für die Altersgruppe ≥ 5 bis < 8 Jahre. Die Resultate für PedsQL speziell für die Altersgruppe sind als Gesamtscore sowie für den Summenscore körperliche Gesundheit, Summenscore psychosoziale Gesundheit sowie die Subskalen emotionale, soziale und schulische Funktionalität im Anhang dargestellt [8]. Für QoLISSY sind die Ergebnisse als Gesamtscore sowie die Subskalen körperlich, sozial, emotional, Bewältigung, Überzeugungen, Zukunft und Auswirkung dargestellt [9].</p>	
Seite 1.41, Zeile 19	<p>Kommentar IQWiG zum Instrument ITQoL (Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire):</p> <p>„Der pU ordnet den ITQoL der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Allerdings legt er keine Ausführung der verwendeten Version des Instruments vor. Auch anhand der vom pU vorgelegten Referenzen</p>	<p>Der ITQoL ist ein elternberichtetes Instrument, das bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 5 Jahren eingesetzt wird. Die insgesamt 97 Items sind zu 13 Subskalen zusammengefasst, von denen 10 Subskalen die allgemeine Gesundheit des Kindes erfassen. Mit den weiteren 3 Subskalen werden die Auswirkung auf die Eltern und Familie der Kinder</p>

Stellungnehmer: BioMarin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie weiteren Quellen konnte die inhaltliche Validität des ITQoL nicht beurteilt werden. Der ITQoL wird daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzen von Vosoritid im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.“</p> <p>Anmerkung BioMarin:</p> <p>In der Studie BMN 111-206 wurde der Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire-97 (ITQOL-97) © 2003 HealthActCHQ Inc. verwendet. Der Fragebogen ist im Anhang beigefügt [10].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufnahme und Berücksichtigung der Daten</p>	<p>erfasst, die nicht direkt patientenrelevant sind und somit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem ITQoL in der Studie 206, zeigen sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Allerdings liegen für die Subskala „mit anderen zurechtkommen“ aufgrund zu großen Unterschieden in der Anzahl ausgewerteter Personen zwischen den Behandlungsarmen keine geeigneten Daten vor und bei der „Veränderung der Gesundheit“ bestehen Unsicherheiten, ob für diese Subskala des ITQoL eine sachgerechte Transformation der Ergebnisse erfolgte.</p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF online. S1-Leitlinie – Kleinwuchs, Version 3, Stand 06.03.2023. 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf.
2. Versorgungsmedizinische Grundsätze. Versorgungsmedizinische Grundsätze - Teil A Allgemeine Grundsätze. <https://versorgungsmedizinische-grundsaeetze.de/A%20Gemeinsame%20Grunds%C3%A4tze%20%20Versorgungsmedizinische%20Grunds%C3%A4tze.html>.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung zur Durchführung des § 1 Abs. 1 und 3, des § 30 Abs. 1 und des § 35 Abs. 1 des Bundesversorgungsgesetzes (Versorgungsmedizin-Verordnung - VersMedV) Anlage zu § 2 der Versorgungsmedizin-Verordnung vom 10. Dezember 2008. 2008. <http://www.gesetze-im-internet.de/versmedv/anlage.html>.
4. Savarirayan R, Baratela W, Butt T, Cormier-Daire V, Irving M, Miller BS, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022 2022/06/13;17(1):224. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02372-z>. 10.1186/s13023-022-02372-z
5. FDA. Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development - Draft Guidance for Industry. 2019 Dokumentennr.: FDA-2019-D-0481. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>
6. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, Hecht JT, Legare JM, Little ME, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. Genet Med. 2021 Aug;23(8):1498-505. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34006999>. 10.1038/s41436-021-01165-2
7. BioMarin. Natural History Integrated Analyses Report Version 2.0. 2022.
8. BioMarin. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand PedsQL (elternberichtet). Altersgruppe >=5 bis < 8 Jahre. Tabellen 14.2.7.1.1.2 (Gesamtscore), 14.2.7.1.2.2 (Physical Health Summary Score), 14.2.7.1.3.2 (Psychosocial Summary Score), 14.2.7.1.4.2 (Emotional Functioning Score), 14.2.7.1.5.2 (Social Functioning Score), 14.2.7.1.6.2 (School Functioning Score). 2023.
9. BioMarin. Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand QoLISSY (elternberichtet). Altersgruppe >=5 bis < 8 Jahre. Tabellen 14.2.8.1.1.2 (Gesamtscore), 14.2.8.1.2.2 (Physical Score), 14.2.8.1.3.2 (Social Score), 14.2.8.1.4.2 (Emotional Score), 14.2.8.1.5.2 (Coping Score), 14.2.8.1.6.2 (Beliefs Score), 14.2.8.1.7.2. (Future Score), 14.2.8.1.8.2 (Effects Score). 2023.
10. Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL-97). Parent Form-97 English (U.S.), v1.0 [Internet]. [Zugriff]. URL: <https://www.qualitymetric.com>.

**5.2 Stellungnahme Prof. Dr. med. Klaus Mohnike; Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg**

Datum	18.12.2023
Stellungnahme zu	Vosoritid <u>2023-09-01-D-979</u>
Stellungnahme von	<i>Prof. Klaus Mohnike</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Text, I-12, Morbidität Körpergröße (z-Score)</p> <p>Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC ... für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206).</p> <p><i>Im September 2023 erfolgte die Voxzogo-Zulassung durch die EMA bereits ab 4. Lebensmonat (FDA ab Geburt).</i></p> <p><i>Die beiden Kohorten der Altersgruppe 0-6 Monate (Kohorte 3) und 6-24 Monate (Kohorte 2) sind ebenfalls zu berücksichtigen.</i></p>	<p><u>Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):</u></p> <p>Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten <u>ab 2 Jahren</u> angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.</p> <p>Verfahrensstart des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Vosoritid für das neue Anwendungsgebiet: Achondroplasie, ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre: 01.12.2023</p>
<p>Text, I-14, Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Nach meiner klinischen Erfahrung bei mehr als 100 Kindern und Jugendlichen sowie den angefügten Publikationen stellen die Schädelbasisknochen und der Wirbelkanal bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie ein besonderes Risiko dar¹, die zu chronischen Schmerzen, Mobilitätseinschränkung führt und häufige chirurgische Eingriffe erfordert. Mit dem Nachweis des Wachstums der Wirbelkörper an Hand der Sitzhöhe ist auch der Wirbelkanal betroffen. Ein langfristige Voxzogowirkung würde einen Zusatznutzen hinsichtlich Schmerzvermeidung und Mobilitätsgewinn darstellen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Text, I-12, Morbidität Körpergröße (z-Score)</p> <p>Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC ... für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 5 Jahren (Studie 206).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>In einer aktuellen Publikation² der hier zur Prüfung vorgelegten plazebokontrollierten Studie 206 werden auch die Altersgruppen der Kohorten 2 (Lebensalter: 6-23 Monate) und Kohorte 3 (0-5 Monate) ausgewertet.</i></p> <p><i>Die Auswertungen der Studien 206 zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigen, dass bereits in der Säuglingsgruppe ein Zusatznutzen gegenüber BSC nachweisbar ist². Diese Altersgruppe ist wichtig, da schwerwiegende Beeinträchtigungen im Bereich der kraniospinalen Wachstumszonen bei Säuglingen mit Achondroplasie zu beachten sind.</i></p>	<p><u>Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):</u></p> <p>Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten <u>ab 2 Jahren</u> angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.</p>

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Kinder und Jugendliche mit Achondroplasie sind von einer lebensbedrohlichen Kompression am Foramen magnum betroffen, die als BSC eine frühzeitige umfangreiche Diagnostik, sowie bei den Risikogruppen 3 und 4³ eine neurochirurgische Operation³⁻⁵ erfordert. Positive Therapieeffekte auf die Schädelbasisknochen konnten in 206 nachgewiesen werden².</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung
	Anmerkung: Text, I-14, Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) ist schwer abschätzbar, was eine bestimmte Veränderung im Endpunkt Körpergröße (z-Score) für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten bedeutet. Für die vorliegende Nutzenbewertung lässt sich somit ein Zusatznutzen im Endpunkt Körpergröße (z-Score) nicht quantifizieren. Vorgeschlagene Änderung: <i>Die Wirbelkanalenge stellt bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie eine besondere Organkomplikation dar¹, die zu chronischen Schmerzen, Mobilitätseinschränkung führt und häufige chirurgische Eingriffe erfordert. Mit dem Nachweis des Wachstums der Wirbelkörper an Hand der Sitzhöhe ist auch</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Prof. Klaus Mohnike

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>der Wirbelkanal betroffen. Ein langfristige Voxzogowirkung würde eine Zusatznutzen hinsichtlich Schmerzvermeidung und Mobilitätsgewinn darstellen.</i>	

Literaturverzeichnis

1. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, et al. Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):56. DOI: 10.1186/s13023-023-02652-2.
2. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2023. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00265-1.
3. Cheung MS, Irving M, Cocca A, et al. Achondroplasia Foramen Magnum Score: screening infants for stenosis. *Arch Dis Child* 2021;106(2):180-184. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319625.
4. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(3):173-189. DOI: 10.1038/s41574-021-00595-x.
5. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):333. DOI: 10.1186/s13023-021-01971-6.

5.3 Stellungnahme Ascendis Pharma Endocrinologie GmbH

Datum	19.12.2023
Stellungnahme zu	Vosoritid (VOXZOGO®)
Stellungnahme von	<i>Ascendis Pharma Endocrinology GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Ascendis Pharma Endocrinology GmbH (nachfolgend Ascendis) nimmt hiermit zu der am 01.12.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vosoritid (VOXZOGO®) für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, Stellung.</p> <p>Vosoritid wurde durch die EMA erstmalig am 26.08.2021 für die oben genannte Indikation zugelassen. Mit dem Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro wurde ein erneutes Nutzenbewertungsverfahren eingeleitet, in dem der Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pharmazeutischen Unternehmer nachzuweisen ist.</p> <p>Ascendis nimmt nachfolgend zu der Bedeutung patientenrelevanter Endpunkte (Komorbiditäten, gesundheitsbezogene Lebensqualität) in der Indikation Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.14, Z. 22 ff.</p> <p>S. I.40, Z. 13 ff. bis S. I.41, Z. 1 f.</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>IQWiG-Berichte – Nr. 1682:</p> <p><i>„Die Betrachtung der Körpergröße (z-Score) erlaubt jedoch allenfalls einen indirekten Rückschluss auf den Effekt einer Vosoritid-Behandlung auf die mit der Achondroplasie assoziierten Folgekomplikationen und funktionellen Beeinträchtigungen.“</i></p> <p><i>„Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie 301 legt der pU [...] mit dem QoLISSY ein erkrankungsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs vor. [...] Die patientenberichteten Versionen bestehen aus 6 Domänen mit 48 Items, welche über eine 5-stufige Likert-Skala erfasst werden. Die 3 Kerndomänen (körperlich [6 Items], sozial [8 Items] und emotional [8 Items]) sowie der daraus gebildete Gesamtscore werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. [...] In der elternberichteten Version des QoLISSY werden zusätzlich 5 Items zur Zukunft und 11 Items zur Auswirkung auf die Eltern erhoben. [...] Eine direkte, patientenberichtete Einschätzung der gesundheitsbezogenen</i></p>	

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Lebensqualität der Patientinnen und Patienten durch die patientenberichteten Versionen der Instrumente wird gegenüber der elternberichteten Erhebung bevorzugt und für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen.“</i></p> <p><u>Stellungnahme von Ascendis:</u></p> <p>Ascendis stimmt dem IQWiG zu, dass neben der Normalisierung des Längenwachstums eine ganzheitliche Betrachtung der Erkrankung Achondroplasie für die Nutzenbewertung wichtig ist. So sind darüber hinaus eine Verringerung von Komorbiditäten sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Familien von besonderer Bedeutung.</p> <p>Die im Vergleich zu gesunden Kindern des gleichen Geschlechts und Alters verringerte Körpergröße ist ein zentrales Symptom bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie. Für die Betroffenen sind die physischen Einschränkungen in ihrem Alltag deutlich spürbar. So führen sie häufig dazu, dass Patienten nicht in der Lage sind, Gegenstände zu erreichen oder dazu, dass sie bestimmte Dinge aufgrund ihrer geringen Größe nicht tun dürfen [1, 2]. Dementsprechend betrachtet Ascendis die Körpergröße (z-Score) der Patienten als einen Endpunkt der einen direkten Bezug auf die Therapie von Patienten mit Achondroplasie hat.</p>	<p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Die Körpergröße wurde als Stehhöhe erfasst und es wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines jeden Werts von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz ($\neq 0$) dargestellt.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Kindern mit Achondroplasie kann es aufgrund der gehemmten Skelettentwicklung zu schwerwiegenden Komplikationen und Komorbiditäten kommen. So ist die Erkrankung häufig von chronischen Rücken- und Beinschmerzen sowie chronischen Ohrinfektionen begleitet, welche zu Hörverlust und Sprachverzögerungen führen können. Darüber hinaus können Komplikationen wie Schlafapnoe und Atemprobleme auftreten, die schlimmstenfalls zum plötzlichen Kindstod führen können [3].</p> <p>Neben der körperlichen Symptomatik entwickeln kleinwüchsige Kinder und Jugendliche meist auch soziale und emotionale Probleme. So leiden Kinder und Jugendliche mit Achondroplasie häufiger unter Ausgrenzung bei alltäglichen Aktivitäten (Sport, Bewegungsspielen, soziale Aktivitäten), Hänseleien/Mobbing und ungewollter Aufmerksamkeit. Sie fühlen sich anders, schämen sich und sind wütend und frustriert [4, 5]. Eine Therapie der Achondroplasie sollte dementsprechend auch immer zum Ziel haben, die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen positiv zu beeinflussen. Um die Lebensqualität von Patienten im Anwendungsgebiet erfassen zu können, hat BioMarin International Ltd. in der Studie BMN 111-301 den krankheitsspezifischen Fragebogen QoLISSY eingesetzt, der die obengenannten Aspekte</p>	<p>Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt.</p> <p>In der Studie 301 wurden sowohl die elternberichteten als auch die patientenberichteten Versionen der Lebensqualitätsfragebögen QoLISSY und PedsQL erhoben. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis <</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt. Ascendis stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass es sich bei dem QoLISSY um ein geeignetes und relevantes exploratorisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie handelt.</p> <p>Neben der patientenberichteten Version des QoLISSY gibt es auch eine elternberichtete Version, in der zusätzlich zur Lebensqualität des betroffenen Kindes auch der Einfluss der Erkrankung auf das Wohlergehen der Eltern abgefragt wird. Aus Sicht von Ascendis sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betreuenden Elternteile bei der Nutzenbewertung einer Therapie innerhalb der vorliegenden Indikation nicht unberücksichtigt bleiben, da viele betroffene Eltern davon berichten, dass sich die Erkrankung des Kindes negativ auf ihre eigene Gesundheit und Wohlergehen sowie negativ auf das Familienleben und auf die Geschwisterkinder auswirkt [6, 7].</p> <p>Im Rahmen seines klinischen Studienprogramms entwickelt Ascendis derzeit ebenfalls eine medikamentöse Therapie (TransCon CNP) zur Behandlung der Achondroplasie bei Kindern und Jugendlichen. Ascendis sieht neben der Verbesserung des Längenwachstums die Verminderung von Komplikationen und Komorbiditäten sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen</p>	<p>18 Jahren hinreichend durch die für die Nutzenbewertung relevante patientenberichtete Erhebung abgebildet wird, werden die Auswertungen der elternberichteten Versionen des Instrumentes nur für Kinder im Alter von 5 bis < 8 Jahren herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Ascendis Pharma Endocrinology GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität der betroffenen Patienten und deren Eltern als relevante Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet an.	

Literaturverzeichnis

1. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. *Growth Horm IGF Res.* 2021;57-58:101392.
2. Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Hojbjerre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. *Qual Life Res.* 2017;26(7):1673-86.
3. Stender M, Pimenta JM, Cheung M, Irving M, Mukherjee S. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone.* 2022;162:116472.
4. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing physical symptoms, daily functioning, and well-being in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):33-45.
5. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Viuff D, Ota S, Charlton RW. Functioning and well-being in older children and adolescents with achondroplasia: A qualitative study. *Am J Med Genet A.* 2022;188(2):454-62.
6. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Gianettoni J, Viuff D, Ota S, et al. Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. *Qual Life Res.* 2021;30(1):203-15.
7. Pfeiffer KM, Brod M, Smith A, Viuff D, Ota S, Charlton RW. A qualitative study of the impacts of having an infant or young child with achondroplasia on parent well-being. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):351.

5.4 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	Stand: 22. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Vosoritid (Achondroplasie), Nr. 1682, A23-92, Version 1.0, Stand: 29.11.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Achondroplasie ist eine seltene genetische Erkrankung, die auf einer Mutation des Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor-3-Gens (FGFR3) beruht. Die "gain-of-function"-Mutation im FGFR3 Gen verursacht eine Überaktivierung des nachgeschalteten MAPK(Mitogen-aktivierte Proteinkinase)-Signalwegs mit Hemmung der enchondralen Ossifikation. Das reduzierte Wachstum der Röhrenknochen und Wirbel führt zu einem disproportionalen Kleinwuchs mit insbesondere proximal verkürzten Extremitäten. Häufig tritt eine Spinalkanalstenose auf. Weitere Komplikationen sind rezidivierende Mittelohrentzündungen und Gelenksdeformitäten. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Adipositas und für kardiopulmonale Erkrankungen.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Vosoritid wurde am 26. August 2021 zugelassen zur Behandlung der Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.</p> <p>Vosoritid ist ein modifiziertes Analogon des natürlich vorkommenden CNP (C-Typ natriuretisches Peptid). Die Modifikation führt zu einer längeren Halbwertszeit aufgrund der Resistenz gegenüber neutraler Endo-peptidase. Vosoritid hemmt wie das endogene CNP den MAPK-Signalweg. Bei Achondroplasie soll Vosoritid der FGFR3 bedingten Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegenwirken und hierdurch das enchondrale Knochenwachstum fördern.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. I.16	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Vosoritid wird bewertet bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Achondroplasie. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 1034"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 790 794">Indikation</th> <th data-bbox="790 746 1205 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 790 890">Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie^b ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind</td> <td data-bbox="790 794 1205 890">Best Supportive Care^c</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 890 1205 1034"> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. 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. </td> </tr> </tbody> </table> <p>Bislang existiert keine zielgerichtete medikamentöse Therapie für Patienten mit Achondroplasie. Gliedmaßen-verlängernde Operationen werden in Deutschland nur in Einzelfällen durchgeführt. Aus Sicht der AkdÄ entspricht „Best Supportive Care“ deshalb dem klinischen Versorgungsstandard. Dazu zählen unter anderem die bedarfsweise Gabe von Analgetika, die Behandlung</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ^b ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	Best Supportive Care ^c	a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. 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.		<p>Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insgesamt limitiert. In einem aktuellen Update der S1-Leitlinie zu „Kleinwuchs“⁶ wurde als einzige Behandlungsoption der vorliegend zu bewertende Wirkstoff Vosoritid genannt und eine Begleitung durch einen Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen bzw. in Einzelfällen eine kinderpsychologische Mitbetreuung empfohlen. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der AkdÄ dargelegt, dass keine zielgerichtete medikamentöse Therapie für Personen mit Achondroplasie existieren. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolge vor allem supportiv, unter anderem durch die bedarfsweise Gabe von Analgetika, die Behandlung von Komplikationen sowie die Versorgung mit Hilfsmitteln. Gliedmaßen-verlängernde Operationen würden in Deutschland nur in Einzelfällen durchgeführt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit Achondroplasie, deren Wachstumsfugen noch offen sind, Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Vosoritid bestimmt.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ^b ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	Best Supportive Care ^c							
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. 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.								

6 Binder G, Woelfle J. Kleinwuchs; Update für S1-Leitlinie Nr. 174-004. Online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004|_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf (Stand 10.01.2024)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Komplikationen sowie die Versorgung mit Hilfsmitteln. Laut der deutschen S1-Leitlinie zu Kleinwuchs (1) kann auch eine kinderpsychologische Mitbetreuung für die betroffenen Familien hilfreich sein.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.17–I.35</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 92–108, S- 309–333</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die Zulassungsstudien BMN 111-206 (nachfolgend als Studie 206 bezeichnet) und BMN 111-301 (nachfolgend als Studie 301 bezeichnet) unterscheiden sich hauptsächlich durch den Einschluss unterschiedlicher Altersgruppen (Studie 206: Alter 0 bis < 5 Jahre, Studie 301: Alter 5 bis < 18 Jahre). Aufgrund des ähnlichen Designs werden die beiden Studien im Folgenden gemeinsam beschrieben.</p> <p>Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrische, doppelblinde, kontrollierte Studien der Phase II (Studie 206) bzw. Phase III (Studie 301) mit 1:1 Randomisierung zu Vosoritid 15 µg/kg oder Placebo einmal täglich subkutan <p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening vier Wochen, Behandlung 52 Wochen <p>Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 206 (relevante Teilpopulation mit Alter ≥ 2 bis < 5 Jahre, ohne Sentinel-Patienten): n = 31 • Studie 301: n = 121 	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter von 0 bis < 5 Jahre (Studie 206) bzw. von 5 bis < 18 Jahre (Studie 301) • genetisch bestätigte Achondroplasie • Wachstumserhebung über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten in der Beobachtungsstudie BMN 111-901 (Ausnahme: Kinder im Alter von 0–3 Monate) • offene Epiphysen • jährliche Wachstumsgeschwindigkeit $\geq 1,5$ cm/Jahr <p>Ausschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere unbehandelte Schlafapnoe • geplante Operation an der Wirbelsäule oder geplante Gliedmaßenverlängerung • kardiovaskuläre Erkrankung • chronische Therapie mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln, GnRH-Agonisten, Arzneimitteln, die eine kompensatorische Tachykardie beeinträchtigen oder verstärken können, Diuretika oder andere Arzneimitteln, welche die Nieren- oder Tubulusfunktion verändern können <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 206: Veränderung des z-Score Körpergröße 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<ul style="list-style-type: none"> • Studie 301: Veränderung der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit <p>Patientencharakteristika</p> <p>Die Studien 206 und 301 unterscheiden sich in erster Linie durch das Alter der untersuchten Patienten. Zudem wiesen die Teilnehmer der Studie 206 eine etwas höhere Disproportionalität auf als in der Studie 301.</p> <p>Die Patientencharakteristika sind beim Vergleich der beiden Studienarme überwiegend ausgeglichen. Allerdings wurden in der Studie 206 im Interventionsarm deutlich mehr Kinder asiatischer Abstammung eingeschlossen als im Vergleichsarm (40 % vs. 19 %) und es bestand eine geringere Abweichung der Körpergröße gegenüber der US-amerikanischen Referenzpopulation (z-Score – 4,3 vs. –5,1). Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass insgesamt eine hinreichende Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika besteht.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Studienbeginn in den Studien 206 und 301</p> <table border="1" data-bbox="331 1118 1205 1345"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Studie 206</th> <th colspan="2">Studie 301</th> </tr> <tr> <th>Vosoritid</th> <th>Placebo</th> <th>Vosoritid</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (MW)</td> <td>3,2 Jahre</td> <td>3,6 Jahre</td> <td>8,4 Jahre</td> <td>9,1 Jahre</td> </tr> <tr> <td>männliches Geschlecht</td> <td>47 %</td> <td>44 %</td> <td>52 %</td> <td>54 %</td> </tr> <tr> <td>Körpergröße (MW)</td> <td>80 cm</td> <td>79 cm</td> <td>100 cm</td> <td>103 cm</td> </tr> <tr> <td>z-Score Körpergröße (MW)</td> <td>–4,3 SD</td> <td>–5,1 SD</td> <td>–5,1 SD</td> <td>–5,1 SD</td> </tr> </tbody> </table>		Studie 206		Studie 301		Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo	Alter (MW)	3,2 Jahre	3,6 Jahre	8,4 Jahre	9,1 Jahre	männliches Geschlecht	47 %	44 %	52 %	54 %	Körpergröße (MW)	80 cm	79 cm	100 cm	103 cm	z-Score Körpergröße (MW)	–4,3 SD	–5,1 SD	–5,1 SD	–5,1 SD	
	Studie 206		Studie 301																												
	Vosoritid	Placebo	Vosoritid	Placebo																											
Alter (MW)	3,2 Jahre	3,6 Jahre	8,4 Jahre	9,1 Jahre																											
männliches Geschlecht	47 %	44 %	52 %	54 %																											
Körpergröße (MW)	80 cm	79 cm	100 cm	103 cm																											
z-Score Körpergröße (MW)	–4,3 SD	–5,1 SD	–5,1 SD	–5,1 SD																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wachstumsgeschwindigkeit/Jahr	4,7 cm	4,2 cm	4,3 cm	4,1 cm	
	Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment (MW)	2,4	2,3	2,0	2,0	
	MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; z-Score: alters- und geschlechtsadjustierte Standardabweichungen gegenüber einer US-amerikanischen Referenzpopulation					
	<p>Neben den Zulassungsstudien 206 und 301 legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) Langzeitdaten aus drei offenen Verlängerungsstudien vor: der Studie 302 (offene Verlängerung der Zulassungsstudie 301), der Studie 208 (offene Verlängerung der Zulassungsstudie 206) und der Studie 205 (offene Verlängerung der sequenziellen offenen Phase-II-Dosiseskalationsstudie 202). Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass ergänzend zu den Zulassungsstudien deskriptive Auswertungen herangezogen werden können, in denen ein Vergleich mit einer gesunden Referenzgruppe erfolgt. Relevant für die Beurteilung von Langzeiteffekten sind dabei vor allem Patienten aus dem Interventionsarm der Zulassungsstudien.</p> <p>Für Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren gibt es nur sehr wenige Langzeitdaten aus den Studien 206/208 (Woche 130: n = 17). Etwas umfangreichere deskriptive Daten sind aus den Studien 301/302 für Kinder und Jugendliche ab fünf Jahren verfügbar (3,5 Jahre, n = 34). Eine weitere Auswertung des pU vergleicht Kinder aus dem Interventionsarm der Studie 301, die in die Verlängerungsstudie 302 übergangen, mit Teilnehmern der prospektiven Beobachtungsstudie 901, die in den Placeboarm der Studie 301 randomisiert wurden. Die Patienten des Interventionsarms sind</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>somit jeweils ein Jahr älter als die Patienten im generierten Vergleichsarm. Es werden Daten über zwei Jahre mit insgesamt 90 Kindern analysiert (Vosoritid: n = 52, Placebo: n = 38). Der längste Beobachtungszeitraum liegt mit sieben Jahren aus den Studien 202/205 vor, allerdings nur zu neun Patienten, von denen zudem unklar ist, ob sie in der Studie 202 eine zulassungskonforme Dosierung von Vosoritid erhielten.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S.I.22–I.24, I.30–I.31 Dossier pU, Modul 4A S.108</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG darin zu, dass von einer hinreichenden Umsetzung der ZVT „Best Supportive Care“ auszugehen ist. Die Fachinformation zu Vosoritid (2) spricht eine „sollte“-Empfehlung für eine genetische Testung vor Initiierung einer Therapie mit Vosoritid aus. Nach Einschätzung der AkdÄ erfolgt in Deutschland regelhaft bei klinischem Verdacht eine genetische Testung, bevor eine Therapie mit Vosoritid initiiert wird. Die vorliegende Studienpopulation, in der alle Patienten eine genetische Testung erhielten, ist somit repräsentativ für die Zielpopulation in Deutschland.</p> <p>Die Eignung der Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung ist aus Sicht der AkdÄ durch ihre Dauer von einem Jahr eingeschränkt. Auch unter Berücksichtigung der offenen Verlängerungsstudien sind für Vosoritid derzeit keine adäquaten Daten über eine Behandlungsdauer von mehr als 3,5 Jahren verfügbar. Insbesondere die Langzeiteffektivität bei einem frühen Therapiebeginn (Alter < 5 Jahre) sowie die Auswirkungen von Vosoritid auf den pubertären Wachstumsschub sind unklar. Nach</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, sofern verfügbar - die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studie 206 und 301 herangezogen.</p> <p>Um die Nachhaltigkeit der Effekte von Vosoritid aus den Studien 206 und 301 einschätzen zu können, werden für die vorliegende Nutzenbewertung Teilergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet. Diese umfassen Auswertungen zur Veränderungen gegenüber Baseline aus RCTs und deren Verlängerungsstudien 202/205, 206/208 und 301/302 und ein 2-Jahres-Vergleich der Vosoritid-Therapie gegenüber Placebo aus den Studien 901/301/302.</p> <p>Die Studie 202 ist eine sequenzielle offene Phase-II-Dosiseskalationsstudie mit anschließender Verlängerungsstudie 205. Bei der Studie 901 handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie zur Erhebung von Baseline-Wachstumsmessungen bei Patientinnen und Patienten, die für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschätzung der AkdÄ sind Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen erforderlich, um die Endgröße, die Körperproportionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Reduktion Achondroplasie-typischer Komplikationen abschließend zu beurteilen.</p>	<p>nachfolgende Interventionsstudien (Studie 202, 206 oder 301) infrage kamen.</p> <p>--</p> <p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.36–I.51</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S. 109–292, 335–532</p>	<p>Endpunkte</p> <p>In den Studien 206 und 301 stieg der z-Score Körpergröße unter Vosoritid im Mittel um 0,27 SD (Standardabweichung) an, während er unter Placebo annähernd gleich blieb bzw. leicht abfiel (Studie 301: –0,01 SD; Studie 206: –0,06 SD). Der z-Score Körpergröße gibt die alters- und geschlechtsadjustierte Standardabweichungen gegenüber einer Referenzpopulation an. Die durch den pU vorgelegten Daten beziehen sich überwiegend auf eine US-amerikanische Referenzpopulation. Eine ergänzende Auswertung der Studie 301 unter Verwendung repräsentativer deutscher</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wachstumsdaten des Robert Koch-Instituts von 2003 bis 2006 zeigte weitgehend vergleichbare Ergebnisse.</p> <p>Der Veränderung des z-Scores entsprach ein signifikant stärkerer Anstieg der mittleren Wachstumsgeschwindigkeit unter Vosoritid als unter Placebo. In der IQWiG-Metaanalyse der Studien 206 und 301 lag die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit unter Vosoritid um 1,5 cm/Jahr höher als unter Placebo (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,18–1,85; $p < 0,001$). Der Behandlungsunterschied war in der jüngeren Population der Studie 206 etwas geringer ausgeprägt als bei den Teilnehmern der Studie 301 (Vosoritid vs. Placebo: 1,1 cm/Jahr in der Studie 206 und 1,6 cm/Jahr in der Studie 301).</p> <p>Der pU vergleicht die Körperproportionen nicht mit einer gesunden Referenzpopulation, sondern stellt lediglich ihre Veränderung im Studienverlauf dar. Die Metaanalyse des IQWiG zeigt eine numerisch geringfügig stärkere Abnahme des Verhältnisses von oberem zu unterem Körpersegment in der Vosoritid-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Auch das Verhältnis von proximalen zu distalen Extremitäten verringerte sich unter Vosoritid numerisch geringfügig stärker als unter Placebo. Der Behandlungsunterschied bezüglich des Verhältnisses Armspannweite zu Körpergröße erreichte statistische Signifikanz ($p = 0,035$). Das Ausmaß dieser Veränderung war über die einjährige Beobachtungsdauer ebenfalls geringfügig.</p> <p>Aus den Studien 206 und 301 liegen Ergebnisse zu verschiedenen eltern- und patientenberichteten Endpunkten vor. In der Studie 301 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels QoLISSY (The Quality of Life of Short Stature Youth) und PedsQL</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Pediatric Quality of Life Inventory) sowie als Einzeldomänen des QoLISSY die Endpunkte Bewältigung und Einstellungen erhoben. Für die funktionelle Selbstständigkeit mittels WeeFIM (Pediatric Functional Independence Measure II) sind nur aus der Studie 206 verwertbare Daten vorhanden, da dieses Instrument nicht für Kinder über sieben Jahre validiert ist. Bei der Auswertung des WeeFIM und des PedsQL wurde in den Behandlungsgruppen ein unterschiedlicher Anteil an Patienten nicht berücksichtigt. Die Studienergebnisse bezüglich des WeeFIM und des PedsQL haben deshalb laut IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial. Bezüglich aller eltern- und patientenberichteter Endpunkte ergibt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Sicherheit</p> <p>Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (UE) und der schwerwiegenden UE (SUE) unterschied sich in den Studien 206 und 301 nicht signifikant zwischen den Armen. In der Studie 206 verstarb im Vosoritid-Arm ein einjähriger männlicher Patient an einem Atemstillstand, der als plötzlicher Kindstod gemeldet wurde. Es traten keine Epiphysenlösungen des Femurkopfes, avaskuläre Nekrosen oder Osteonekrosen auf.</p> <p>In der Studie 206 bestanden unter Vosoritid etwa doppelt so häufig Reaktionen an der Injektionsstelle wie unter Placebo (Vosoritid vs. Placebo: 80 % vs. 44 %). In der Studie 301 traten Reaktionen an der Injektionsstelle unter Vosoritid bei ähnlich vielen Patienten auf wie unter Placebo (Vosoritid vs. Placebo: 85 % vs. 82 %), die Anzahl der Ereignisse pro Patient war unter Vosoritid jedoch deutlich größer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Vosoritid vs. Placebo: 33 vs. 160 Ereignisse/Patient). Am häufigsten zeigte sich an der Injektionsstelle ein Erythem, seltener eine Schwellung. Alle Ereignisse waren vorübergehend (unter Vosoritid Dauer von im Median 35 Minuten) und nicht schwerwiegend.</p> <p>Blutdruckabfälle waren in der Studie 301 unter Vosoritid häufiger als unter Placebo (12 % vs. 5 %), aber mit Ausnahme eines Falles asymptomatisch (ein Patient mit Schwindel, Blässe, Übelkeit und Erbrechen unter Vosoritid). Für die Studie 206 liegen keine separaten Angaben für Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren vor. In der Gesamtgruppe der Studie 206 waren hypotone Reaktionen unter Vosoritid nicht gehäuft.</p> <p>Diskussion</p> <p>Die vorliegenden Studiendaten zeigen eine gute Verträglichkeit von Vosoritid. Seltene und spät auftretende UE können aktuell nicht sicher beurteilt werden.</p> <p>In den Zulassungsstudien bestand unter Vosoritid eine signifikante Verbesserung des z-Score Körpergröße. Die Körpergröße blieb dabei deutlich unter den geschlechts- und altersspezifischen Referenzwerten. Die Verbesserung des z-Score ist nach Einschätzung der AkdÄ als moderat zu werten. Die vorgelegten Langzeitdaten aus offenen Verlängerungsstudien stützen die Annahme, dass der in randomisierten Studien beobachtete Effekt auf den z-Score bei Kindern ≥ 5 Jahre über zwei Jahre (Studien 901/301/302) bzw. – bei geringerer Datenbasis – über 3,5 Jahre hinweg (Studien 301/302) anhält. Für Kinder zwischen zwei und</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fünf Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor (Studien 206/208, Woche 130: n = 17), um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn beurteilen zu können.</p> <p>Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass der Effekt von Vosoritid auf die Disproportionalität nur valide beurteilt werden kann, wenn die erreichten Körperproportionen mit einer gesunden Referenzpopulation verglichen werden. Im Vergleich mit unbehandelten Kindern mit Achondroplasie zeigten die Metaanalysen des IQWiG eine geringfügige, aber über verschiedene Endpunkte konsistent stärkere Zunahme der Disproportion unter Vosoritid. Aus Sicht der AkdÄ ist derzeit unklar, ob Vosoritid bei einer Therapie über die gesamte Wachstumsphase die Disproportion klinisch relevant verstärkt.</p> <p>Die vorliegenden Daten zeigen keine Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Vosoritid. Das Auftreten Achondroplasie-bezogener Komplikationen (z. B. Schlafapnoe, Spinalkanalstenose) wurde nicht als Wirksamkeitsendpunkt untersucht. Hierfür wären nach Einschätzung der AkdÄ deutlich längere Beobachtungsdauern erforderlich.</p>	<p>Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten, wie bzw. ob sich die Vosoritid-Behandlung auf die durch die Achondroplasie entstehende Disproportionalität der Körperproportionen auswirkt, da keine geeigneten Daten gegenüber einer gesunden Referenzpopulation vorliegen.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität, erhoben mittels Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) und PedsQL in der Studie 301 und mittels ITQoL in Studie 206, zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ sieht einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Vosoritid, der sich auf Basis der vorliegenden Studiendaten nicht quantifizieren lässt:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vosoritid führte in den Zulassungsstudien zu einer höheren Wachstumsgeschwindigkeit von durchschnittlich 1,5 cm/Jahr im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei einer Behandlungsdauer von zehn Jahren wäre – unter der Annahme eines anhaltenden Effekts – eine klinisch relevante Zunahme der Endgröße von durchschnittlich 15 cm zu erwarten (9 cm Beinlänge und 6 cm Wirbelkörper) (3). Aktuell ist aus Sicht der AkdÄ jedoch nicht ausreichend durch Studiendaten belegt, dass der Effekt von Vosoritid auf die Wachstumsgeschwindigkeit in ähnlicher Stärke bis zum Schluss der Epiphysenfugen anhält. Außerdem ist unklar, welche Auswirkungen die erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Vermeidung typischer Komplikationen wie die Spinalkanalstenose hat.</p> <p>Neben der geringen Körpergröße stellen die stark verkürzten Extremitäten für die Betroffenen eine Barriere bei vielen Aktivitäten des täglichen Lebens dar. Die Zulassungsstudien zeigten eine geringfügige numerische Verschlechterung der Disproportion unter Vosoritid bei einer einjährigen Studiendauer. Es lässt sich aktuell nicht ausschließen, dass sich die Disproportionalität bei einer langjährigen Behandlung mit Vosoritid klinisch relevant verschlechtert. Hierzu wären Studien mit einer längeren Beobachtungsdauer erforderlich, in denen – wie durch das IQWiG gefordert – ein Vergleich der Körperproportionen mit einer gesunden Referenzgruppe erfolgt.</p>	<p>Der Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit beschreibt die jährliche Zunahme der Stehhöhe [cm/Jahr] und wird ausschließlich ergänzend dargestellt, da dieser keine über die Stehhöhe hinausgehende Informationen über das Wachstum für die Nutzenbewertung liefert.</p> <p>Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten, wie bzw. ob sich die Vosoritid-Behandlung auf die durch die Achondroplasie entstehende Disproportionalität der Körperproportionen auswirkt, da keine geeigneten Daten gegenüber einer gesunden Referenzpopulation vorliegen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass bei Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Vosoritid besteht.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vosoritid wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, liegt für Vosoritid ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>

Literatur

1. Binder, G., Woelfle, J. Update S1-Leitlinie Kleinwuchs; Version 1.0, Nr. 174-004; 6.3.2023 (Revision nach Kommentierung DGKJ). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004I_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf.
2. BioMarin International Limited. Fachinformation "Voxzogo® 0,4 mg/0,56 mg/1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung". Stand: Mai; 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Berlin; 7.2.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-745/2022-02-07_Wortprotokoll_Vosoritid-D-737.pdf.

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2023
Stellungnahme zu	Vosoritid (Voxzogo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2023 eine Nutzenbewertung zu Vosoritid (Voxzogo) von BioMarin International Limited veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Vosoritid ist zugelassen zur Behandlung von Achondroplasie bei Patient:innen ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Ausschlaggebend ist dabei der anerkannte positive Effekt beim Endpunkte Körpergröße (z-Score). Der Endpunkt wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Prof. Dr. Oliver Semler; Uniklinik Köln

Datum	12.12.2023
Stellungnahme zu	Vosoritid <u>2023-09-01-D-979</u>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. O. Semler/Uniklinik Köln>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Semler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S i14 1-25	<p>Anmerkung:</p> <p>Auch wenn sich der Zusatznutzen nicht pro cm berechnen läßt, ist festgestellt, dass es unter Behandlung mit Vosoritid zu einer zumindest über 7 Jahre anhaltenden Verbesserung des Wachstums kommt. Es ist allgemein akzeptiert, dass eine Körpergröße <140cm erhebliche Einschränkungen im Alltag mit sich bringt. Deshalb ist ein Kleinwuchs <140cm als Schwerbehinderung anerkannt.</p> <p>Durch die kontinuierliche Steigerung der Wachstumsrate – zumindest über 7 Jahre – ist zu erwarten, dass viele der Betroffenen eine Körperlänge von >140 cm überschreiten werden. Damit würde dann bei diesen Betroffenen keine Schwerbehinderung mehr vorliegen, was als ein Zusatznutzen betrachtet werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.</p>
S i38 Zeile 7	<p>Anmerkung:</p> <p>„Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“</p>	<p><i>Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment und Verhältnis der Körperproportionen</i></p> <p>Die Achondroplasie ist durch disproportionierten Kleinwuchs gekennzeichnet. Die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ werden</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Studien konnte gezeigt werden, dass es nicht zu einer Zunahme der Dysproportionen gekommen ist, wie es für den unbehandelten Krankheitsverlauf typisch ist (1).</p> <p>Da die Dysproportionierung und insbesondere die Verkürzung der Arme ein essentieller Faktor für die eingeschränkte Selbständigkeit der Betroffenen ist, ist das Aufhalten der Zunahme der Dysproportionen bereits eine wesentliche Verbesserung für die Patienten und stellt somit einen Zusatznutzen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich jedoch darüber hinaus auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie zum Beispiel Funktionseinschränkungen und Mobilität widerspiegeln.</p> <p>Die im Dossier vorgelegte Operationalisierung der Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse lässt allerdings keine Einschätzung zu einer patientenrelevanten Veränderung der Disproportionalität zu, da lediglich die Veränderung im Vergleich zu Baseline analysiert wurde. Ein Vergleich der Körperproportionen gegenüber einer geeigneten gesunden Referenzpopulation wurde nicht vorgelegt.</p> <p>Die Daten werden daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Aus den Daten der Beobachtungsstudie 901 geht hervor, dass bei Patientinnen und Patienten in den RCTs 206 und 301 bereits zu Studienbeginn eine Disproportionalität hinsichtlich der Ober- zu Unterkörpersegmente bzw. der Extremitäten vorlag.</p> <p>Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Semler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S ii 12 Zeile 3-5	<p>Anmerkung:</p> <p>„II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“</p> <p>Kinder mit einer Achondroplasie sind von einer systemischen Erkrankung mit einer Vielzahl potentieller Komplikationen betroffen. Besonders im Säuglings- und Kleinkindesalter sind deshalb routinemäßige Kontrollen in spezialisierten Zentren alle 3-6 Monate erforderlich. Dies ist unabhängig davon, ob eine medikamentöse Behandlung durchgeführt wird.</p> <p>Im Grundschulalter sind bei einigen Kindern, 6-12 monatige Kontrollen in spezialisierten Zentren ausreichend, wenn die Begleitung der motorischen Entwicklung vom wohnortnahen Kinderarzt durchgeführt werden kann.</p> <p>Engmaschige Kontrollen sind ebenfalls im Alter der Pubertät erforderlich. Hier besteht besonders das Risiko eines verspäteten Pubertätseintritts mit allen daraus resultierenden, auch psychologischen Komplikationen.</p> <p>Durch eine kontinuierliche medikamentöse Behandlung wird sich in der Altersspanne 0-6 Jahre und 11-18 Jahre keine Änderung der ärztlichen Konsultation ergeben. Lediglich im Grundschulalter könnten sich Verlaufskontrollen vom niedergelassenen, wohnortnahen Pädiater zu Kontrollen in spezialisierten Zentren verlagern</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Semler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis:

1: Neumeyer, L., A. Merker and L. Hagenas (2021). "Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use." Am J Med Genet A **185**(2): 401-412.

5.7 Stellungnahme Prof. Dr. med. Tilman Rohrer; Universität des Saarlandes

Datum	21.12.2023
Stellungnahme zu	Vosoritid <u>2023-09-01-D-979</u>
Stellungnahme von	<i>Universität des Saarlandes</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.12, 24 und 25	<p>Anmerkung: Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid I.12</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien 206 und 301 ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von Vosoritid. Der Zugewinn an Körperhöhen-SDS ist im Vergleich zur der Referenzpopulation quantifizierbar, damit ist er auch Patientenrelevant.</p>	<p>Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Zusatznutzen von Vosoritid basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar ist, wie sich die Verbesserung der Körpergröße auf die mit Achondroplasie assoziierten Komplikationen und funktionelle Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten auswirkt. Darüber hinaus fehlen Langzeitauswertungen bis zum Schluss der Epiphysenfugen, um die unter Vosoritid Behandlung erzielte Endgröße zu beurteilen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Tilman Rohrer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 12, 31 - 33	<p>Anmerkung: Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigen, dass der Effekt nachhaltig ist</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der nachhaltige Zugewinn an Körperhöhe ist relevant für die Patienten</p>	<p>Die unterstützende Betrachtung der Langzeitdaten aus den Studien 901/301/302 (2-Jahres-Vergleich gegenüber Placebo), 206/208 (bis zu 2,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline), 301/302 (bis zu 3,5 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) bzw. 202/205 (bis zu 7 Jahre, Vergleich gegenüber Baseline) zeigt, dass der Effekt auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist und stellen die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien 206 und 301 in Bezug auf den Nutzen von Vosoritid nicht infrage.</p>
II. 12, 3-5	<p>Hierbei ist unklar, ob diese Leistungen regelhaft bei allen Patientinnen und Patienten mit ACH anfallen oder direkt mit der Anwendung von Vosoritid im Zusammenhang stehen.</p> <p>Kommentar:</p> <p>Im Rahmen der Leitlinien (A, B, C, D, E) sind im ersten Lebensjahr Kontrollen alle 3 – 6 Monate zur Erfassung und zur evtl. Behandlung möglicher Komplikationen notwendig, auch bei Kindern, die keine medikamentöse Therapie erhalten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

- A. Savarirayan R, et al. Nat Rev Endocrinol, 2022.**
- B. Hoover-Fong et al. Pediatrics 2020.**
- C. Cormier-Daire V et al. Orphanet J Rare Dis, 2021.**
- D. Tofts LJ et al. J Paediatr Child Health. 2023.**
- E. Llerena J Jr et al. BMC Pediatr. 2022**

B. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Vosoritid

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Januar 2024

von 15.30 Uhr bis 16.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Reichert

Frau Zeiß

Frau Schmidt

Herr Butt

Frau Chisholm (Dolmetscherin)

Frau Zewyrohn (Dolmetscherin)

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Köln**:

Herr Prof. Dr. Semler

Angemeldeter Teilnehmender der **Universität des Saarlandes**:

Herr Prof. Dr. Rohrer

Angemeldeter Teilnehmender der **Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**:

Herr Prof. Dr. Mohnike

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Frau PD Dr. Dathe

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH**:

Frau Dr. Abel

Herr Hagenlocher

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben den ersten Anhörungsmontag im neuen Jahr. Ich wünsche allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern ein frohes, gutes und hoffentlich gesundes, erfolgreiches neues Jahr 2024. Wir sind jetzt bei einer Bewertung nach § 35 a, hier konkret ein Orphan nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze und damit nach Wegfall der Privilegierung im Bewertungsverfahren. Wir beschäftigen uns konkret mit Vosoritid.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2023. Zu dieser Dossierbewertung haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer BioMarin Deutschland GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Herrn Professor Dr. Klaus Mohnike von der Universität in Magdeburg, von Herrn Professor Dr. Oliver Semler von der Uniklinik Köln und von Herrn Professor Dr. Tilman Rohrer von der Universität des Saarlandes – aber ich nehme an, aus Homburg – bekommen. Wir haben eine Stellungnahme von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, von Ascendis Pharma GmbH, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BioMarin Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Reichert, Frau Zeiß, Frau Schmidt, Herr Butt und als Dolmetscherinnen Frau Chisholm und Frau Zewyrohn, für die Uniklinik Köln Herr Professor Dr. Semler, für die Universität des Saarlandes Herr Professor Dr. Rohrer, für die Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Herr Professor Dr. Mohnike, für die AkdÄ Frau PD Dr. Dathe und Herr Professor Dr. Rascher, für Ascendis Pharma Endokrinologie Frau Dr. Abel und Herr Hagenlocher und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wichtigen Punkte des Dossiers und der Dossierbewertung zu beleuchten und dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Zeiß, bitte. Sie haben das Wort.

Frau Zeiß (BioMarin): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte anwesende Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchten wir uns für die Einladung zur heutigen Anhörung herzlich bedanken. Zunächst möchte ich Ihnen gerne wie üblich die anwesenden Vertreter von BioMarin vorstellen: Frau Dr. Anja Reichert ist Medical Director. Sie hat mir gerade mitgeteilt, dass sie nicht gehört wurde, deshalb wird sie noch einmal rausgehen und wieder hereinkommen. Ich hoffe, danach funktioniert es. Herr Thomas Butt leitet den Bereich Health Economics and Outcomes Research auf globaler Ebene. Da Herr Butt englischsprachig ist, haben wir zwei Dolmetscherinnen im Haus – Sie haben es schon erwähnt –, das sind Frau Zewyrohn und die Frau Chisholm. Wir hoffen, dass es mit der Übersetzung heute technisch klappt. Weiterhin ist Frau Elvira Schmidt anwesend. Sie hat uns als externe Beraterin im Prozess der Dossiererstellung begleitet. Mein Name ist Claudia Zeiß. Ich verantworte den Bereich Market Access in Deutschland.

Es geht heute um den Wirkstoff Vosoritid mit Handelsnamen Voxzogo für die Behandlung von Achondroplasie ab einem Alter von zwei Jahren bei Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, wobei ich darauf hinweisen möchte, dass die Zulassung mittlerweile auch ab einem Alter von vier Monaten vorliegt und ein paralleles Nutzenbewertungsverfahren läuft.

Nachdem Vosoritid in Deutschland nunmehr seit über zwei Jahren als Behandlung zur Verfügung steht, besteht nun auch einiges an Erfahrung in der praktischen Anwendung. Die hier anwesenden Experten können daher heute Erfahrungsberichte aus dem klinischen

Alltag beisteuern. Momentan werden in Deutschland circa 70 Prozent der Kinder mit Achondroplasie mit Vosoritid behandelt, was einerseits die Wirksamkeit und andererseits eine hohe Akzeptanz belegt.

Die Achondroplasie ist die häufigste Form von genetisch bedingtem disproportioniertem Kleinwuchs. Die stark verminderte Körpergröße und die Disproportionalität führen zu einer erheblichen Morbidität mit chronischen Schmerzen, funktionalen Störungen und Beeinträchtigungen im Alltag. Das auffälligste Symptom der Achondroplasie ist die verminderte Körpergröße. Wenn das Wachstum beendet ist, erreichen Männer eine durchschnittliche Körpergröße von 1,32 Meter und Frauen 1,24 Meter. Das entspricht in etwa der Körpergröße eines siebenjährigen Kindes.

Bevor wir in die eher technische Diskussion über die Daten einsteigen, möchte ich uns am Beispiel eines Kindes veranschaulichen, welche Einschränkungen mit einer kleinen Körpergröße verbunden sind. Kinder benötigen eine Vielzahl an technischen Hilfsmitteln, um in der überdimensionierten Welt zurechtzukommen. Sie brauchen Leitern, Hochstühle und Sitzerhöhungen, kommen nur mit Mühe an Küchenregale, und in vielen Fällen sind sie auf die Hilfe der Eltern angewiesen. Wie schön ist es doch für ein Kind, mit den Jahren aus diesen Einschränkungen herauszuwachsen und selbstständig zu werden. Die Achondroplasie ist eine Erkrankung, bei der diese Einschränkungen hingegen ein Leben lang fortbestehen. Zielsetzung der Behandlung mit Vosoritid ist die Verbesserung des Wachstums, wobei jedes Jahr Behandlung bis zum Schließen der Wachstumsfugen zählt.

Langfristig sind danach positive Effekte auf die klinischen und funktionellen Auswirkungen der Achondroplasie zu erwarten. Damit verbunden ist ein Leben mit weniger Schmerzen, besserer sozialer Einbindung und Arbeitsfähigkeit. Letztendlich kann durch Vosoritid möglicherweise sogar eine finale Körpergröße oberhalb von 1,40 Meter erreicht werden, was in Deutschland der Grenze für die Einstufung als Behinderung entspricht.

In dem von uns eingereichten Dossier und in der Stellungnahme haben wir durch ausführliche Daten gezeigt, dass Vosoritid zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des Wachstums und in der Folge zu einer größeren Körpergröße führt. Wir haben zudem Vergleiche zu externen Kontrollen beigefügt, die bestätigen, dass der Effekt von Vosoritid auf das Wachstum und die Körpergröße über die gesamte Beobachtungsperiode und bis zu sieben Jahre nachhaltig erhalten bleibt. Das Dossier stützt sich auf Daten aus zwei Placebo-kontrollierten randomisierten Phase-III-Studien sowie deren offenen Langzeitbeobachtungen.

In den randomisierten Studien erhielten Kinder in der Kontrollgruppe ein ganzes Jahr lang täglich Injektionen mit einem Placebo. Wir sind sehr dankbar dafür, dass die Kinder diese Belastung auf sich genommen haben. Zusätzlich wurde für diese Kinder damit das Therapiefenster und die Chance auf zusätzliche Körpergröße durch Vosoritid um ein Jahr verkürzt. Wir hoffen, dass uns allen bewusst ist, dass dieser Teil einer Studie auf keinen Fall länger als unbedingt nötig andauern sollte. Die Ergebnisse der randomisierten Studie wurden mit ausführlichen Daten zu längeren Beobachtungsperioden über sieben Jahre unter Open-Label-Bedingungen untermauert. Wir gehen davon aus, dass diese aufgrund der besonderen Bedingungen berücksichtigt werden.

Vor zwei Jahren haben wir das erste Nutzenbewertungsverfahren als Orphan Drug durchlaufen, in dem für Vosoritid ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Der Zusatznutzen war auch aufgrund von Unsicherheit des G-BA bezüglich Dauerhaftigkeit des positiven Effekts auf das Wachstum nicht quantifizierbar. In der Zwischenzeit konnten unsere Langzeitdaten über sieben Jahre zeigen, dass Vosoritid in jedem weiteren Behandlungsjahr wirkt. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Evidenz und der umfassenden Datenlage von Vosoritid sind wir der Ansicht, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzes möglich ist und angesichts der lebenslangen Auswirkungen als erheblich angesehen werden kann.

Wir sind zudem davon überzeugt, dass sich langfristig auch die Proportionalität, die Lebensqualität und die funktionalen Einschränkungen der behandelten Patienten verbessern werden. Das lässt sich aber erst mit einiger Verzögerung messen und manifestiert sich insbesondere mit dem Erwachsenenalter. Ich möchte auch dies gerne anhand eines Beispiels abschließend deutlich machen: Als Kind ist es ein großer Spaß, sich von den Eltern hochheben zu lassen, um an etwas heranzukommen. Im Verlauf der Zeit und insbesondere dann, wenn man ein selbstständiges Leben führen möchte, ist diese Abhängigkeit aber problematisch.

Nun bedanke ich mich ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und hoffe auf eine angeregte Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Zeiß, für diese Einführung. – Ich will, wie Sie es angeregt haben, sofort die Kliniker fragen. Sie haben gesagt, Wachstum ist einer der primären und wichtigsten Erfolge, die eine Therapie zeitigen kann. Die Fragestellung war: Ist das ein dauerhafter Effekt, also ein anhaltender Effekt bis zum endgültigen Schließen der Wachstumsfugen oder nicht? Mich würde von den Klinikern interessieren: Was sind die Therapieziele, neben dem Wachstum möglicherweise noch andere nachgeordnete Ziele? Welches sind die für die Betroffenen wesentlichen Symptome jenseits der Kleinwüchsigkeit? Was sind Langzeitfolgen oder Komplikationen, die es zu verhindern oder zu lindern gilt? Sie haben gerade zu Recht gesagt, Frau Zeiß, man kann im Augenblick noch nicht beurteilen, wie sich das im Erwachsensein am Ende des Tages auswirkt, ob es noch irgendwelche Störungen oder sonstige gesundheitlichen Beeinträchtigungen gibt. Hier ist die klinische Sicht derjenigen, die solche Patientinnen und Patienten behandeln und kennen, für uns alle sehr wichtig. Als erstes hat sich Herr Professor Mohnike gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Ich möchte kurz anfangen. Ich bin seit den Achtzigerjahren Kinderendokrinologe und habe seit der Zeit Erfahrung mit Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Achondroplasie. Was neben dem extremen Kleinwuchs sehr im Vordergrund steht, ist die Verengung der Wirbelsäule. Wir haben an einer Studie teilgenommen, in der wir ältere Erwachsene – wir konnten bis zu Achtzigjährige ansprechen – untersucht haben. Ungefähr 60 Prozent der Betroffenen werden irgendwann einmal operiert, ein Teil an der Wirbelsäule, sodass wir von der Medikation beobachten, inwieweit sich die Proportion auch auf die Wirbelsäule bezieht. Es gibt im Langzeitverlauf wahrscheinlich erst in fünf oder zehn Jahren ausreichend Daten.

Aber das ist ein Effekt, von dem wir zumindest sagen können, von der Proportion her ist die Proportion nicht schlechter geworden. Das heißt, bei den Kindern, die wir jetzt beobachten und bei denen wir zum Beispiel die Sitzhöhe mitmachen, können wir auf die Wirbelsäule zurückgreifen und sagen, die Proportion ist ungefähr gleich geblieben. Das heißt, es sind sowohl die Wirbelsäule als auch die Beine und die Arme davon betroffen. Das ist, denke ich, ein wichtiger Aspekt, gerade wenn man überlegt, dass diese Menschen in ständigen orthopädischen Kontrollen sind. Es gibt noch viele Aspekte, aber ich will es dabei belassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mohnike. – Herr Professor Rohrer oder Herr Semler, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Sowohl die Wirbelsäule als auch der Spinalkanal sind definitiv ein wichtiger Aspekt, aber auch der Übergang vom Gehirn in das Rückenmark. Wir sehen im klinischen Alltag, dass die Kinder belastbarer sind und die Schmerzen abnehmen. Weil das Extremitätenwachstum den Kindern mehr Mobilität gibt, sind sie, was die Gehstrecke angeht, deutlich belastbarer und können am Leben besser teilnehmen. Das Zweite, das wir sehen und versuchen, mit Analysen von Bildern zu quantifizieren, ist, dass die Mittelgesichtshypoplasie, also diese eingefallene Nasenwurzel und das kleinere Mittelgesicht, deutlich besser wächst. Wir sehen das. Das sagen uns vor allem die Großeltern, wenn sie die Kinder nur zwei, dreimal im Jahr sehen und nicht wie die

Eltern jeden Tag. Auch die Komorbiditäten wie Belüften des Mittelohrs und daraus resultierende Mittelohreinzündungen und Schwerhörigkeiten, die bei bis zu 30 Prozent im Erwachsenenalter eine Komplikation sind, scheinen neben den Zentimetern deutlich vorteilhaft zu sein. Das sind Lebensqualitäten, die wir im Alltag sehen.

Was Herr Mohnike sagte, kann ich nur unterstützen, dass genau diese Komplikationen wirklich bei bis zu 80 Prozent der Erwachsenen auftreten und wir da sehr viel Hoffnung einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank Herr Professor Rohrer. – Jetzt Herr Professor Semler, bitte.

Herr Prof. Dr. Semler (Uniklinik Köln): Ich möchte gerne noch kurz auf einen Aspekt der Selbstständigkeit hinweisen. Mit dem vermehrten Längenwachstum verbindet sich ein vermehrtes Wachstum der Arme. Das Verhältnis der Armlänge zum Rest des Körpers ist zum Beispiel für solche Dinge extrem wichtig: Kann ich mich selber kämmen? Wie sieht das mit den Hygienemaßnahmen aus? Wo bin ich beim Toilettengang auf Hilfe durch meine Mutter angewiesen? Deshalb denke ich, man sollte dabei den Effekt des reinen Längenwachstums nicht vergessen, dass damit ein Wachstum der Arme und damit eine Verbesserung der Reichweite verbunden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Semler. – Jetzt habe ich Frau Keuntje von der KBV.

Frau Keuntje: Meine Frage richtet sich ebenfalls an die Kliniker. Könnten Sie uns freundlicherweise noch einmal erläutern, für wie relevant Sie die Veränderung der z-Score-Körpergröße unter Vosoritid für die Patienten erachten, insbesondere im Vergleich zur Normalbevölkerung? – Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): In welchem Alter?

Frau Keuntje: In beiden Altersgruppen, die untersucht worden sind.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Letztendlich muss man sagen, es ist über alle Altersstufen ein Effekt nachzuweisen. Wenn die Kinder zum Beispiel in der Pubertät sind, treten häufig die verkrümmten O-Beine, X-Beine auf. Bisher gab es nur die Möglichkeit einer Nagelung und Zerstückelung. Das waren sehr umfangreiche orthopädische Operationen, die von erfahrenen Orthopäden durchgeführt wurden. Jetzt gibt es die Möglichkeit mit einfachen eight-Plates, wenn noch ein Restwachstum vorhanden ist. Das sind relativ simple Methoden. Die Orthopäden können damit diese großen, massiven Operationen umgehen. Das heißt, auch in dieser Altersperiode ist es eine sehr effektive Therapie. Bei den Jüngeren ist es klar. Da sieht man wirklich sehr schön, wie sich, wie Herr Semler sagte, die Arme, Sitzhöhe usw. tatsächlich verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich sehe, Herr Professor Rohrer hat sich auch gemeldet. Ich habe Sie auf der Liste, Herr Professor Rascher. Ich wollte die Frage noch beantworten lassen und dann ist die AkdÄ an der Reihe. Herr Professor Rohrer, bitte.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Wir sehen eine kontinuierliche Verbesserung der Körperhöhe. Wir messen die in diesen z-Scores. Das sind Standardabweichungen, die für das Alter und das Geschlecht korrigiert sind. Wir haben hier ungefähr eine Verbesserung von 0,33 Standardabweichungen pro Jahr. Das heißt, wir haben bei den sechs Jahresdaten 1,56 Standardabweichungen Zugewinn an Körperhöhe, bezogen auf die Referenzpopulation. Wenn wir das auf den durchschnittlich Deutschen berechnen, sind das bereits nach sechs Jahren Therapie aus den Studien zwölf Zentimeter Zugewinn im Erwachsenenalter, um einmal in Relation mit diesem z-Score zu sagen, was das letztendlich bedeutet, und das sind laufende Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war auch das, was Frau Zeiß sagte, dass man dann an die 140-er-Schwelle herankommen kann, ohne dass damit irgendwie eine Bewertung

verbunden ist. Ich bin neutral. Herr Professor Semler, haben Sie dazu ergänzend noch etwas? – Nein. Dann gebe ich jetzt Herrn Professor Rascher von der AkdÄ das Wort. Bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Vielen Dank. Ohne Zweifel ist der Gewinn an Körperhöhe bei diesen Patienten ein Zusatznutzen. Aber letzten Endes ist der Zusatznutzen noch nicht quantifizierbar. Ich habe eben gehört, dass sie besser am Leben teilnehmen können. Warum hat sich das in den gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbögen nicht gezeigt? Ich habe keine Patienten mit dieser Substanz behandelt. Ich kenne die Versuche von vor 20 Jahren, mit Wachstumshormonen zu behandeln, darauf komme ich nachher noch einmal. Aber ich habe mich auf das Dossier beschränkt. Darin fehlen lebensqualitätsbezogene Daten. Wie ist das zu erklären? Das war meine erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann der pU etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Vielleicht kann ich kurz etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Es gibt einen sehr guten krankheitsspezifischen Fragebogen APLES, der von den Hamburger Kollegen aus der Psychologie entwickelt wurde. Der ist aber nur für deutschsprachige Kinder geeignet. Die anderen Fragebögen sind teilweise, das muss man bemängeln, für den Kleinwuchs im Allgemeinen entwickelt worden. Dass man durch diese Disproportion, wie Herr Semler sagte, praktisch die persönliche Hygiene nicht durchführen kann und solche Dinge, wird in diesen Fragebögen nicht ausreichend widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist im Zweifel Toddler Quality of Life Questionnaire. Das ist im Prinzip ein allgemeiner Kleinwuchsfragebogen.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Die nächste Frage ist: Die Disproportionalität ist nicht ausreichend beurteilbar. Warum hat der pharmazeutische Unternehmer keine gesunde Referenzpopulation genommen und gezeigt, dass sich die Disproportionalität bessert? Die Daten sehe ich in dem Dossier nicht, dass sie sich bessert. Sie verschlechtert sich nicht. Das ist eine gute Botschaft, aber sie verbessert sich auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann oder möchte vom pU oder von den Behandlern dazu etwas sagen? – Herr Professor Rohrer bitte.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Wir sehen, dass sich die Relation der Körperhälften zueinander tendenziell verbessert. Das ist so. Die langen Röhrenknochen wachsen besser als die Wirbelsäule. Aber dadurch, dass die Streubreite relativ groß ist, erreicht das keine statistische Signifikanz. Das ist hier die Erklärung.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Das heißt, wir haben keine Daten dazu. – Die letzte Frage, die ich habe, ist: Wir haben diese Patienten vor mehr als 20 Jahren mit Somatotropin, also mit Wachstumshormonen, behandelt. Die sind am Anfang super gewachsen. letzten Endes hat man über fünf Jahre einen z-Score-Gewinn von eins gehabt und kam etwa in diese Größenordnung, die jetzt für Vosoritid angenommen wird. Wir haben noch keine Endgrößen und keine langfristigen Beobachtungszeiten.

Beim Wachstumshormon haben wir gesehen, dass die Patienten am Anfang gut wachsen, das Wachstum aber dann nachlässt. Wir haben meiner Ansicht nach keine ausreichenden Daten, die zeigen, dass dieser Wachstumsgewinn, der für die Patienten bedeutsam ist, wirklich anhält. Wir haben noch keine ausreichenden Daten, um den Zusatznutzen zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Herr Professor Mohnike hat sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Ich wollte noch etwas zu den Proportionen ergänzen: Letztendlich ist es so: Wenn die Wirbelsäule, die Sitzhöhe wachsen – es sind vier Wachstumszonen, die beeinflusst werden –, dann wächst auch der Umfang. Der Wirbelkörper nimmt insgesamt von der Größe her zu. Das kommt in den Messungen nicht zum Tragen; denn ich meine, beide, sowohl die Sitzhöhe als auch die Extremitäten, wachsen, sodass es eigentlich nicht verwunderlich ist, dass sich die Proportion nicht verbessert, sondern etwa gleich bleibt.

Signifikanzen gab es in dieser 206-Studie auch für die Schädelbasis. Darin konnte man zeigen, dass bestimmte Maße im Schädelbasisbereich, nicht nur die langen Röhrenknochen, sondern auch diese Plattenknochen, gegenüber der Placebogruppe signifikant verbessert wurden. Das ist in der Auswertung vom IQWiG nicht berücksichtigt worden, weil die Veröffentlichung erst im Oktober vorgelegt wurde. Ich habe das aber in meiner Stellungnahme dazu geschrieben. Insofern haben wir schon Daten, zumindest für die nicht Röhrenknochen, dass Vosoritid auch da wirkt.

Zum Wachstumshormon muss man klar sagen, dass es dafür keine vernünftigen Publikationen gibt. Die Japaner haben das bis heute angewandt, ansonsten gibt es international eine Publikation von der skandinavischen Studie. Es waren 35 Kinder, die dort untersucht wurden, und da gibt es im Prinzip die Daten, die Sie genannt haben. Aber wir können im Grunde genommen das Kapitel über das Wachstumshormon schließen, würde ich denken. Es gibt keine Daten, die dafür sprechen, dass es irgendwie eine Anwendungsmöglichkeit gibt.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Das habe ich auch nicht behauptet. Ich habe nur gesagt, dass damals Beobachtungen gemacht worden sind. Leider sind keine sehr guten kontrollierten Studien gelaufen. Um es kurzzufassen, die Disproportionalität ist geblieben. Man hat eher, ich sage ich einmal, quasi – in Anführungszeichen – „Sitzriesen produziert“.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Aber der Angriffspunkt ist wirklich ein anderer.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ja. Aber wir sehen keine Daten, die der pharmazeutische Unternehmer vorlegt, außer dass die Gesamtkörperhöhe ansteigt, um den Zusatznutzen präzise und ausreichend zu bewerten. Wir sehen einen Zusatznutzen, da gibt es keine Frage, aber der ist nicht quantifizierbar. Mir fehlt die Quantifizierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte der pU dazu etwas sagen? Weil die ganze Zeit über den pU gesprochen wird, wäre es gut, wenn der pU etwas sagt. Frau Reichert, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Reichert (BioMarin): Ich hoffe, Sie können mich jetzt hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gut.

Frau Dr. Reichert (BioMarin): Wunderbar. – Wir sind der Meinung, dass das durchaus quantifizierbar ist, weil der z-Score mit dem Abstand zu der durchschnittlichen Kinderbevölkerung als patientenrelevant anerkannt wird und man zunächst in dem randomisierten Teil unserer Studien zeigen konnte, dass es besser als Placebo zu Wachstum führt, und man im weiteren Verlauf zeigen konnte, dass dieser Effekt, der übrigens bei den Wachstumshormonen nach einem Jahr völlig verschwindet, Jahr für Jahr, egal, wann man anfängt, egal, welches Alter die Kinder haben, bis zum Abschluss des Wachstums erhalten bleibt. Wir sehen, dass das über die Jahre durchaus quantifizierbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Reichert. – Jetzt hat sich Herr Professor Rohrer noch einmal gemeldet, danach kommt Herr Innig von der Patientenvertretung.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Ich wollte das Gleiche sagen. Deshalb habe ich erwähnt, dass der z-Score genau die Quantifizierung ist, um unabhängig von Alter und Geschlecht die Körperhöhe mit der Gesamtpopulation zu vergleichen. Wir sehen hier um die 0,3, 0,4 SDS pro Behandlungsjahr jährlich und dann zunehmend auf 1,56 1,6 Standardabweichungen über sechs, sieben Jahre und dass hier kontinuierlich ein Aufholwachstum erhalten bleibt. Damit ist das bezogen auf die Gesamtpopulation definitiv quantifizierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt kommt Herr Innig, danach Herr Rascher. Bitte schön, Herr Innig, PatV.

Herr Innig: Ich würde gerne von den Klinikern wissen, wie man im Verlauf einer Therapie – wir reden über eine Therapie im Wachstum mit 1,5 Zentimetern pro Jahr zusätzlichem Körperwachstum – überhaupt von Unterschieden bei einer Lebensqualitätsfragebogenmessung ausgehen kann. Das ist ein sehr langsamer, schleichender Prozess, der sich über einen sehr langen Zeitraum hinzieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann, wer möchte, wer will dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Das ist völlig korrekt. Es ist wichtig, dass man einen angepassten Achondroplasie-spezifischen Fragebogen benutzt und nicht einen generischen Fragebogen. Insofern habe ich dafür plädiert den APLES Fragebogen zu benutzen. Ich denke, bei diesem FIM, einem amerikanischen Fragebogen über Mobilität und Schmerzhaftigkeit, kann man sehen, dass dort eine Verbesserung der Mobilität und der Schmerzfreiheit eintreten kann. Aber in solchen Fragebögen ist immer auch ein subjektiver Faktor enthalten. Das ist völlig klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Innig, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Herr Innig: Nicht ganz ehrlicherweise. Auch in der vergleichenden Phase der Studie gab es eine Erhebung. Wie lassen sich bei einem Unterschied von 1,5 Zentimetern pro Jahr, der von außen ein schleichender Prozess ist, daraus Unterschiede ableiten? Das würde mich interessieren. Würden die Kliniker hier einen Unterschied sehen wollen? Ist da etwas zu erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Selbst wenn man den APLES einsetzt, Herr Mohnike, Ihren APLES.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Ich verstehe schon, 1,5 Zentimeter sind wenig, und man braucht wahrscheinlich längere Beobachtungsphasen, da gebe ich Ihnen komplett Recht. Man muss an der Stelle wahrscheinlich in den verschiedenen Altersphasen sehen, es wird sicherlich Phasen geben, in denen man das besser objektivieren kann, also in der Säuglings- und Kleinkinderzeit, wenn ab dem vierten Lebensmonat behandelt werden kann, als in späteren Altersphasen. Aber eine ausreichende Antwort kann ich leider nicht geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Innig, das müssen wir so hinnehmen. – Jetzt habe ich Herrn Rascher, der sich gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe noch eine Frage zum Therapieeffekt. In dem Dossier ist ein jährlicher Zuwachs von 0,27 Standardabweichungen zu verzeichnen. Gerade wurde behauptet, das ist 0,4 bis 0,6 pro Jahr. Wo kommen diese Daten her?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Rohrer, das waren Sie.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Es sind je nach Studie um die 0,3 pro Jahr, 0,3, 0,33, je nachdem, welche wir hier nehmen. Bei der 208-Studie, das ist richtig, sind es 0,23. Bei der 301-, 302-Studie sind es 0,3 Standardabweichungen.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Danke, das reicht mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes): Wir sehen bei den Verlängerungen diese Zahlen. Das ist immer auf Wochen und Monate gerechnet, aber da sehen wir bei der 202, dass es nach 84 Monaten plus 1,46 Standardabweichungen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren die, die Sie im Event hatten, versus die Einzelstandardabweichung, die wir bei den Wachstumshormonen hatten, die nicht nachhaltig waren. – Okay. Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Preukschat vom IQWiG.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Ich würde gerne einige Anmerkungen von unserer Seite machen. Wir verstehen, dass sich numerisch in diesem z-Score die Veränderung quantifizieren lässt. Wir können dort einen Wert benennen. Der Punkt, den wir haben, ist, dass aus unserer Sicht noch nicht hinreichend geklärt ist, wie sich das in einen Zusatznutzen für den einzelnen Patienten umsetzt und ob dieser als gering, beträchtlich oder erheblich in der Nomenklatur, wie wir sie in der Nutzenbewertung anlegen, zu bezeichnen ist. Wir erkennen eindeutig die Körpergröße als patientenrelevanten Endpunkt an.

Wir sehen jedoch verschiedene Limitationen. Herr Rascher hat das angesprochen. Wir haben noch keine Daten für eine durchgängige Therapie von der Geburt bis zum Verschluss der Wachstumsfugen. Wir kennen die finale Gesamtgröße derzeit nur aus Prognosen. Wir wissen noch nicht, wie sich die zunehmende Körpergröße in einen Vorteil für die Patienten übersetzt, der hinsichtlich Schmerzen, Folgekomplikationen usw. spürbar ist. Wir hoffen sehr, dass das in Zukunft, vielleicht auch durch historische Vergleiche – ich weiß nicht, was sich der pharmazeutische Unternehmer dort noch überlegt –, deutlicher wird und dass wir weitere Langzeitdaten bekommen.

Es wurden immer die sieben Jahre genannt. Aus der einen Studie haben wir die dreieinhalb Jahre, zwischen dreieinhalb und sieben Jahren haben wir nur sehr wenige Patienten. Das muss man dazu sagen. Wir haben hier einen limitierten Zeitraum, in dem wir Daten zu einer längeren Therapie machen können. Insgesamt genügt uns das noch nicht, um für die Nutzenbewertung zu sagen, aus unserer Sicht ist das ein quantifizierbarer Vorteil. Was der G-BA jetzt macht, das werden wir gespannt verfolgen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe jetzt Herrn Professor Semler, der sich gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Semler (Uniklinik Köln): Ich wollte gerne noch einmal darauf zurückkommen. Wir haben am Anfang gehört, dass eine Endlänge von etwa 1,32 Meter in der unbehandelten Gruppe die Endlänge ist. Wenn wir diesen Wert der 1,40 Meter nehmen, der in Deutschland als Grenze zu einer Behinderung liegt, dann ist das etwas, was nach den vorliegenden Daten, diese Differenz der 8 Zentimeter, eigentlich durch einen fünfjährigen Behandlungszeitraum zu verbessern sein müsste. Für diesen Zeitraum haben wir derzeit schon Daten, dass diese zusätzlichen 1,5 Zentimeter pro Jahr über den Zeitraum von fünf Jahren erreicht werden können, sodass ich glaube, dass es doch eine gewisse Chance ist, diesen Grenzwert, der für die Behinderung gilt, durch eine Therapie überspringen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich, Herr Professor Semler, eine Wissensfrage, weil ich, wie gesagt, kein Mediziner bin. Ist diese 1,40 Meter-Grenze eine absolute Grenze, oder setzt die auch 1,40 Meter mit einer gewissen Proportionalität voraus? Denn das war der Punkt, über den wir gesprochen haben. Wie übersetzt sich das Wachstum? Geht es nur in die langen Röhrenknochen, oder haben wir zumindest eine Tendenz, dass diese Disproportionalitäten, die im Einleitungsstatement von Frau Zeiß beschrieben wurden, die orthopädische Interventionen erforderlich machen, wo die Knochen gebrochen werden, damit ein wenig reduziert werden? Sie haben es eben gesagt, die Arme wachsen, die Hygiene wird erleichtert, ich sage es einmal ganz platt. Das ist natürlich ein absolut relevanter Faktor. Wenn die Beine länger werden, ist das hübsch, aber davon habe ich relativ wenig. Das ist der Punkt.

Herr Prof. Dr. Semler (Uniklinik Köln): Genau, aber immerhin, auch wenn es nur die Beine sind und man diese Schwelle überspringt. Ich sage einmal, umgekehrt, wenn jemand, egal, wie proportioniert er ist, bei 1,41 Meter ist, heißt das, es liegt keine Einschränkung vor, weil er darüber liegt, auch wenn er noch so disproportioniert ist. Diese Grenze wird von den Versorgungsämtern schon sehr scharf gezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Danke schön. – Ich sehe noch Herrn Professor Mohnike.

Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg): Wir haben mittlerweile Real-World-Data, die von den verschiedenen Zentren gemeldet werden. Der Anteil derjenigen – ich kann es jetzt nicht genau quantifizieren, aber das lässt sich durchaus nachliefern –, die über diese 1,40 Meter gegangen sind, ist tatsächlich sichtbar. Es sind 130 Kinder, die in dieser Langzeitbeobachtung sind. Man kann das daraus ableiten. Ich kann es jetzt nur nicht vorlegen. Aber das könnten wir nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich habe jetzt keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, insofern das gewünscht ist, zusammenzufassen. Machen Sie das, Frau Zeiß?

Frau Zeiß (BioMarin): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort.

Frau Zeiß (BioMarin): Sehr geehrte Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Anhörung! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Wir bedanken uns für Ihre vielseitigen Fragen und hoffen, dass Ihre offenen Punkte damit geklärt werden konnten. Wir haben dank der anwesenden Experten einen Eindruck bekommen, welche Herausforderungen die Menschen mit Achondroplasie im Alltag erleben. Leitsymptom der Achondroplasie ist die verminderte Körpergröße. Der z-Score als anerkannter Endpunkt der Mobilität ist patientenrelevant und belegt eine für den Patienten spürbare Verbesserung der Symptomatik. Wir haben außerdem darüber diskutiert, welche Erwartungen wir künftig an die Behandlung haben können.

Viele Verbesserungen werden erst mit der Zeit oder gar im Erwachsenenalter der Patienten und Patientinnen ersichtlich werden. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Evidenz und der umfassenden Datenlage von Vosoritid sowie aufgrund der bisherigen Behandlungserfahrungen sind wir der Ansicht, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzes möglich ist und angesichts der lebenslangen Auswirkungen als erheblich angesehen werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, die klinischen Experten, die Vertreter der AkdÄ. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute diskutiert worden ist. Damit beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 16:17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-406 Vosoritid

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Vosoritid

Behandlung von Personen mit Achondroplasie ab 2 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vosoritid M05BX07 VOXZOGO	Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 26. August 2021: VOXZOGO [®] wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.
<i>Es sind keine expliziten Arzneimittel für das Anwendungsgebiet zugelassen.</i>	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-406 (Vosoritid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	7
Referenzen.....	9

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Kindern mit Achondroplasie im Alter von 2 bis 18 Jahren, deren Wachstumsfugen noch offen sind.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Achondroplasie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 93 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde eine Quelle eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien.

Es wurden keine systematisch entwickelten Leitlinien identifiziert.

3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), 2016.

AMWF S1-Leitlinie, 174-004: Kleinwuchs [1]

Zielsetzung/Fragestellung

- Aktualisierung
- diagnostische und therapeutische Hilfe für Ärztinnen und Ärzte

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Gremium: verfasst von **jeweils einem Vertreter zweier Fachgesellschaften** (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED); Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ))
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja
- unsystematische Recherche entsprechend der Gliederung der Leitlinie
- Auswahl (1. Screening) durch Vertreter der DGKED
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Abstimmung mit Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **nein**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **unklar**

Recherche/Suchzeitraum:

- keine Bewertung der Evidenz
- 2010 bis 2015

Sonstige methodische Hinweise

- S1- Leitlinie
- Gremium bestehend aus zwei Experten
- Recherche bis 2015
- Keine Evidenzbewertung
- Gültigkeit bis 30.12.2021

Aussagen zur Therapie (ohne GoR und LoE)

„Zusätzlich werden derzeit mehrere klinische Studien zur Modulation des FGFR3- und NPR-Signaltransduktion mit dem Ziel Längenwachstum und ossäre Komplikationen zu verbessern, untersucht. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese Therapieansätze experimentell: Von einem off-label-Einsatz dieser für andere Indikationen zugelassenen Medikamente (Statine, Antihistaminika) wird dringend abgeraten.“

„Neben einer ausführlichen Beratung durch den Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen kann im Einzelfall eine kinderpsychologische Mitbetreuung eine Hilfestellung für den Patienten und dessen Eltern darstellen. Ziele einer solchen Intervention sind unter anderem, den Adaptationsprozess mit dem Merkmal Kleinwuchs zu unterstützen und persönliche Ressourcen bei der merkmalsbedingten Stressbewältigung zu verbessern.“

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, Januar 2021)
am 13.01.2021**

#	Suchfrage
1	[mh Dwarfism]
2	[mh Achondroplasia]
3	MeSH descriptor: [Receptor, Fibroblast Growth Factor, Type 3] explode all trees
4	(FGFR* OR "Fibroblast growth factor receptor"):ti,ab,kw
5	(Dwarfism* OR nanism* OR Achondroplas*):ti,ab,kw
6	(SADDAN OR (Skeleton AND Skin AND Brain AND Syndrom*)):ti,ab,kw
	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to Jan 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	Dwarfism [mh]
2	Achondroplasia [mh]
3	"Receptor, Fibroblast Growth Factor, Type 3"[mh]
4	(FGFR3[tiab]) OR ("Fibroblast growth factor receptor 3"[tiab])
5	(Dwarfism*[tiab] OR nanism*[tiab] OR Achondroplas*[tiab])
6	(SADDAN[tiab] OR (Skeleton[tiab] AND Skin[tiab] AND Brain[tiab] AND Syndrom*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT

#	Suchfrage
	(letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.01.2021

#	Suchfrage
1	Dwarfism [mh]
2	Achondroplasia [mh]
3	"Receptor, Fibroblast Growth Factor, Type 3"[mh]
4	(FGFR3[tiab]) OR ("Fibroblast growth factor receptor 3"[tiab])
5	(Dwarfism*[tiab] OR nanism*[tiab] OR Achondroplas*[tiab])
6	(SADDAN[tiab] OR (Skeleton[tiab] AND Skin[tiab] AND Brain[tiab] AND Syndrom*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).** S1-Leitlinie: Kleinwuchs [online]. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 12.01.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-004I_S1_Kleinwuchs_2017-03.pdf.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine fristgerecht eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo