

Tragende Gründe

zum 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 (Achondroplasie, ≥ 2 Jahre)

Vom 18. März 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vosoritid (Voxzogo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vosoritid ist der 1. Oktober 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. Oktober 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Vosoritid zur Behandlung der Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-29) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vosoritid nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vosoritid (Voxzogo) gemäß Fachinformation

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vosoritid wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Vosoritid zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien BMN 111-301 und -302 (Extensionsstudie der Studie 301), BMN 111-202 und -205 (Extensionsstudie der Studie 202) und die Ergebnisse von 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 heran.

Die unkontrollierte Phase-II-Dosiseskalierungsstudie BMN 111-202 und deren Extensionsstudie -205 untersuchte die Gabe von Vosoritid in Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 15 Jahren. Da eine vergleichende Studie mit Vosoritid vorliegt, wird die einarmige Studie 202 und die zugehörige Extensionsstudie 205 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die vorgelegten Ergebnisse der 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 der Altersgruppe bis 5 Jahre werden für die Nutzenbewertung ergänzend betrachtet. Vor dem Hintergrund, dass es sich vorliegend nur um eine kleine Patientenzahl handelt und keine vergleichenden Daten vorliegen, kann auf Basis der Ergebnisse kein Rückschluss auf den Zusatznutzen von Vosoritid erfolgen.

Studie BMN 111-301 (301) und Extensionsstudie BMN 111-302(302)

Die doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie 301, untersuchte die Gabe von entweder Vosoritid oder Placebo bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 bis 17 Jahren, die nach genetischer Testung eine nachgewiesene Achondroplasie (ACH) vorwiesen. Voraussetzung für den Studieneinschluss war darüber hinaus, dass die Kinder und Jugendlichen zuvor mindestens 6 Monate an der Beobachtungsstudie BMN 111-901 teilnahmen.

Nach einer 30-tägigen Screeningphase erfolgte die Zuteilung von 121 Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme 15 µg/kg Vosoritid und Placebo jeweils als tägliche subkutane Injektion über 52 Wochen, stratifiziert für die Merkmale „Geschlecht“ (männlich oder weiblich) und „Pubertäre Entwicklung“ (Tanner-Stadium I oder Stadium > I). Nachfolgend schloss sich eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase an, sofern die Kinder und Jugendlichen nicht in die Extensionsstudie BMN 111-302 übergingen bzw. eine Teilnahme erst nach mehr als 4 Wochen erfolgte (nach der letzten Dosis des Studienmedikaments).

In der Studie 301 waren die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn im Median 7,8 Jahre im Vosoritid- und 9,3 Jahre im Kontroll-Arm alt. Die jüngste Person war 5 Jahre und die älteste knapp 15 Jahre alt. Die Stehhöhe der Kinder und Jugendlichen betrug im Median ca. 99 cm im Vosoritid- und ca. 105 cm im Kontroll-Arm. Insgesamt waren die Patientencharakteristika in den Studienarmen vergleichbar. Fast alle Kinder und Jugendliche erhielten eine

Begleitmedikation (über 90 %; u.a. Vitamine, Antiphlogistika und Antirheumatika, Analgetika und systemische Antibiotika). Bis auf zwei Patientinnen und Patienten im Vosoritid-Arm, die die Studie abbrachen, wurden alle Kinder und Jugendliche ein Jahr behandelt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als gering eingeschätzt. Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 301 die Wachstumsgeschwindigkeit untersucht. Darüber hinaus liegen patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Optional konnten die Kinder und Jugendlichen nach Beendigung der Studie 301 in die einarmige Extensionsstudie 302 übergehen. Bis auf 2 Patientinnen und Patienten wechselten auch alle in die Studie 302 und wurden nachfolgend mit Vosoritid behandelt. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnitts vom 2. November 2020 betrug die mediane Behandlungsdauer aller Studienteilnehmenden 743 Tage (841 Tage in der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe² und 481 Tage in der Placebo/Vosoritid³-Gruppe).

Ergebnisse der Studie 301

Mortalität

Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des primären Endpunktes „Wachstumsgeschwindigkeit (AGV)“, die Körpergröße (z-Score) sowie die Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ vor.

Körpergröße (z-Score) und Wachstumsgeschwindigkeit

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. Als Vergleichsdaten der z-Scores wurde zum einen eine Stichprobe gesunder Kinder in den USA mit den Erhebungszeiträumen 1963 bis 1994 und zum anderen repräsentative deutsche Wachstumsdaten des Robert-Koch-Instituts von 2003 bis 2006 verwendet, um die Übertragbarkeit der Resultate auf den deutschen Versorgungskontext zu analysieren.

Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant eingestuft. Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine geringere Körpergröße im Vergleich zur deutschen bzw. zur amerikanischen Referenzpopulation vor. Nach 52 Wochen Behandlung nahm die Stehhöhe (z-Score) der Kinder und Jugendlichen im Vosoritid-Arm zu; im Kontroll-Arm zeigte sich eine Abnahme des z-Scores. Der Gruppenunterschied der Ergebnisse bei Verwendung der deutschen bzw. der amerikanischen Referenzpopulation ist vergleichbar: die Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Vosoritid. Auswertungen zur klinischen Relevanz liegen jedoch nur für die

² Vosoritid/Vosoritid-Gruppe: Kinder und Jugendliche, die in der Studie 301 Vosoritid und in der nachfolgenden Extensionsstudie 302 weiterhin Vosoritid erhielten.

³ Placebo/Vosoritid-Gruppe: Kinder und Jugendliche, die in der Studie 301 Placebo und in der nachfolgenden Extensionsstudie 302 Vosoritid erhielten.

amerikanische Referenzpopulation vor. Diese zeigen, dass der gezeigte Unterschied auch klinisch relevant ist.

Der primäre 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.

Zu Baseline der Studie 301 wiesen die Kinder und Jugendlichen eine ähnliche Wachstumsgeschwindigkeit in beiden Studienarmen auf. Es zeigte sich 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 Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“⁴ werden nicht *per se* als patientenrelevant erachtet. Änderungen im Verhältnis der Körperproportionen sollten sich insbesondere in direkt patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) widerspiegeln.

Dessen unbenommen werden die Ergebnisse der Endpunkte „Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment“ und „Verhältnis der Körperproportionen“ jedoch ergänzend dargestellt: Nach 52 Wochen Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Child Behavior Checklist (CBCL)

Bei den CBCL handelt es sich um elternberichtete Fragebögen zur Erfassung von Verhaltenssymptomen und emotionalen Symptomen bei Kindern und Jugendlichen. Es existieren zwei Versionen der CBCL: für Kinder im Alter von 18 Monaten bis ≤ 5 Jahren und für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis ≤ 17 Jahren.

Es liegen in der Studie 301 nur wenige Baseline-Werte für den CBCL vor. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.

Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zur Erhebung der Lebensqualität die Ergebnisse der Messinstrumente PedsQL, QoLISSY und WeeFIM aus der Studie 301 vor.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der PedsQL ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches 23 Items aus vier Dimensionen (körperliche, emotionale, soziale und schulische Fähigkeiten) umfasst. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Es kamen vorliegend die altersgerechten, selbst- und fremdberichteten Versionen für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahre, 8 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre zum Einsatz, wobei die Version für die Altersgruppe 5 bis 7 Jahre ausschließlich fremdberichtet erhoben wurde. Die Fremdeinschätzung erfolgte durch die Eltern/Betreuungspersonen. Der Bezugszeitraum beträgt einen Monat.

⁴ Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Knie- bis Fersenlänge, Verhältnis von Oberschenkellänge zu Schienbeinlänge sowie Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe.

Die Ergebnisse der selbstberichteten PedsQL-Version (Kinder ab 8 Jahren) zeigen in der Studie 301 bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Separate Auswertungen zu der fremdberichteten Version für die 5- bis 7-jährigen Kinder legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire (QoLISSY)

Beim Fragebogen QoLISSY handelt es sich um ein Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs, für das eine Version zur direkten Befragung von Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 8 bis 12 Jahren und von 13 bis 18 Jahren sowie eine Version zur Befragung der Eltern von betroffenen Kindern und Jugendlichen in den Altersgruppen von 4 bis 7 Jahren, 8 bis 12 Jahren sowie 13 bis 18 Jahren existiert. Die Versionen enthalten drei Hauptdomänen (physische, emotionale und soziale), aus denen sich ein Gesamtwert bilden lässt, sowie drei weitere Domänen zur Bewältigung, Überzeugung und Behandlung. Die Elternversion umfasst darüber hinaus eine Domäne zur Zukunft des Kindes sowie eine Domäne zum Einfluss der Erkrankung auf die Eltern. Die Werte werden anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen. Der Fragebogen wurde während des Screenings sowie in Woche 26 und 52 erhoben.

In der Studie 301 zeigen die Ergebnisse des selbstberichteten Lebensqualitätsfragebogens QoLISSY (Kinder ab 8 Jahren) bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Separate Auswertungen zu der fremdberichteten Version für die 5- bis 7-jährigen Kinder legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

Functional Independence Measure for Children (WeeFIM)

Das Instrument WeeFIM wurde entwickelt, um funktionale Unabhängigkeit von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren fremdberichtet zu messen. Da eine separate Auswertung für die Altersgruppe 5 bis 7 Jahre im Dossier nicht vorliegt und die Validität für ältere Kinder und Jugendliche nicht belegt ist, wird der WeeFIM für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Es traten in der Studie 301 nur wenige schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), bzw. Therapieabbrüche aufgrund von UE auf. Die Ergebnisse der Studie 301 sind dabei nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

UE von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der Studie 301 „Reaktion an der Einstichstelle“, „Überempfindlichkeit“, „Hypotension“, „Frakturen“, „Änderung der Herzfrequenz“, „Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose“, „Verrutschte Oberschenkelepiphyse“ und „Algorithmische Anaphylaxie“ erfasst. Hinsichtlich des Endpunktes „Überempfindlichkeit“ zeigen sich statistisch signifikant mehr Ereignisse im Vosoritid-Arm. Für alle anderen UE von besonderem Interesse waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, es traten keine Ereignisse auf oder es liegen keine Daten vor.

Ergebnisse der Studie 302

Die Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudie 302⁵ werden im Folgenden ergänzend beschrieben: Die Ergebnisse zeigen, dass die Stehhöhe (z-Score) sowie die Wachstumsgeschwindigkeit bei der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe bis Woche 104 und bei der Placebo/Vosoritid-Gruppe bis Woche 52 jeweils im Vergleich zu Baseline zunimmt. Das Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment nimmt bei der Vosoritid/Vosoritid-Gruppe bis Woche 104 und bei der Placebo/Vosoritid-Gruppe bis Woche 52 jeweils im Vergleich zu Baseline leicht ab. Für das „Verhältnis der Körperproportionen“⁴ sowie für die Lebensqualität liegen keine Daten vor. Insgesamt traten in der Studie 302 nur wenige schwere oder schwerwiegende UE, bzw. Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie 301 zugrunde, die die Gabe von Vosoritid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie zwischen 5 bis 17 Jahren über 52 Wochen untersuchte. Ergänzend wurden die Ergebnisse der einarmigen Extensionsstudie 302 beschrieben. Aus der Studie 301 liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Studie 301 zeigt sich ausschließlich ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid. Dabei liegt jedoch keine Verbesserung bezüglich der ergänzend dargestellten Endpunkte zur Disproportionalität der Körperproportionen vor. Diese Endpunkte werden zwar nicht *per se* als patientenrelevant erachtet, werden jedoch laut der klinischen Experten zur Einschätzung des Wachstumsverlaufs verwendet. Die durch die Achondroplasie entstehende Disproportionalität der Körperproportionen führt auch zu funktionellen Einschränkungen der Patientinnen und Patienten – insbesondere im späteren Lebensalter.

Es wurden in der Studie 301 keine weiteren patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität (z. B. Funktionseinschränkungen und Mobilität) erhoben. In der Gesamtschau ist somit die Interpretierbarkeit des positiven Ergebnisses hinsichtlich der zunehmenden Körpergröße (z-Score) erschwert.

⁵ Datenschnitt vom 2. November 2020.

Zusammengenommen ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. In die Studie 301 wurden jedoch nur Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 5 und 17 Jahren eingeschlossen. Die Zulassung für die jüngeren Kinder (2 bis 5 Jahre) basiert auch auf vorläufigen Ergebnissen von 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 der Altersgruppe bis 5 Jahre (Datenschnitt 12. September 2019). Aus dem EPAR⁶ geht hervor, dass auch aufgrund der der Achondroplasie zugrundeliegenden genetischen Veränderung, die alle Patientinnen und Patienten unabhängig des Alters betrifft, davon ausgegangen werde, dass für die Kinder von 2 bis 5 Jahren ähnliche Effekte wie bei den älteren Kindern zu erwarten seien. Darüber hinaus wird seitens der EMA davon ausgegangen, dass durch eine frühzeitige Behandlung mit Vosoritid noch stärkere Effekte erzielt werden können. Dessen unbenommen wird der pharmazeutische Unternehmer durch die EMA beauftragt die vollständigen Daten der Studie 206 und der zugehörigen Extensionsstudie 208 nach Beendigung einzureichen.

Aus der Studie 301 liegen Daten über eine 52-wöchige- und aus der ergänzend beschriebenen Extensionsstudie 302 über eine 24-monatige-Behandlung mit Vosoritid vor. Vor dem Hintergrund, dass eine mehrjährige Behandlung der Kinder und Jugendlichen nötig ist, ist auf Basis dieser Daten eine abschließende Aussage über die Nachhaltigkeit der Effekte und das Sicherheitsprofil nicht möglich.

Zusätzlich liegen für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren keine Daten vor, die einen Rückschluss auf den Zusatznutzen von Vosoritid bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren ermöglichen. Bei den Daten der 4 Sentinel-Patientinnen und -Patienten aus der Studie BMN 111-206 dieser Altersgruppe handelt es sich nur um eine kleine Patientenzahl und es liegen keine vergleichenden Daten vor. Die vollständigen Ergebnisse der Studie 206 und der zugehörigen Extensionsstudie 208 stehen noch aus.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voxzogo mit dem Wirkstoff Vosoritid lautet das hier bewertete Anwendungsgebiet „Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind“. Voxzogo wurde als Orphan Drug zugelassen.

Für die Nutzenbewertung von Vosoritid wird die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie 301 und ergänzend die einarmige Extensionsstudie 302 berücksichtigt.

⁶ European Medicines Agency (EMA): European public assessment report (EPAR) zu Vosoritid vom 24. Juni 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voxzogo-epar-public-assessment-report_en.pdf [online Zugriff am 22. Februar 2022]

Im Rahmen der Studie 301 traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich in der Studie 301 ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ zugunsten von Vosoritid.

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich in der Studie 301 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich in der Studie 301 zwar im Detail ein Nachteil beim UE „Überempfindlichkeit“, jedoch ergeben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die ergänzend beschriebenen Ergebnisse der Extensionsstudie 302 zeigen, dass die „Körpergröße (z-Score)“ bei einer (weiteren) Behandlung mit Vosoritid über 52 Wochen im Vergleich zu Baseline zunimmt. Da vorliegend nach dem Behandlungswechsel nur Baseline-Vergleiche vorgelegt wurden, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen keine Daten vor. Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Daten der über 5-jährigen Kinder und Jugendlichen auf die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren übertragbar sind.

In der Gesamtschau zeigt sich in der Studie 301 ein Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber Placebo. Insgesamt ist die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vosoritid allein auf Basis der positiven Effekte hinsichtlich der Körpergröße nicht möglich. Darüber hinaus ist unsicher, ob das Ausmaß der gezeigten positiven Effekte durch Vosoritid hinsichtlich des Wachstums über einen längeren Zeitraum beibehalten wird. Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 340 bis 480 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Spanne wird als tendenziell überschätzt angesehen, da Unsicherheiten bzgl. der vom pharmazeutische Unternehmer ermittelten Geburten-bezogenen Häufigkeit der Achondroplasie sowie der Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen sich die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen haben, bestehen.

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: 9. Februar 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vosoritid darf nur 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: 1. März 2022).

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.

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
	Patientinnen/Patienten zwischen 17 bis < 18 Jahre			
	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungsspanne in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit 2 Jahren = 14,1 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 17 bis < 18 Jahre = 67,0 kg).⁷

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid	Kinder ≥ 2 Jahre				
	0,35 ml = 0,28 mg	0,28 mg	1 x 0,40 mg	365	365 x 0,40 mg
	Patientinnen/Patienten zwischen 17 bis < 18 Jahre				
	0,35 ml = 0,70 mg	0,70 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid 0,4 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €
Vosoritid 1,2 mg	10 PLI	9 445,80 €	1,77 €	536,16 €	8 907,87 €
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022

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 regelhaft Kosten 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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

Am 1. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vosoritid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Januar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 statt.

Es wurden zwei Amendments zur Nutzenbewertung mit ergänzenden Bewertungen am 23. Februar 2022 und am 2. März 2022 vorgelegt.

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 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	18. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Februar 2022 1. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken