

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

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vosoritid (Voxzogo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
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	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 Methoden¹ 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 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)

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:

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 Prüffärztin oder des Prüfarztes 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-Dosisescalationsstudie 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 Körper-

proportionen“ 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 Lebensqualitätsfragebogens 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.

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/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstag/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid	Kinder ≥ 2 Jahre				
	0,35 ml = 0,28 mg	0,28 mg	1 x 0,56 mg	365,0	365,0 x 0,56 mg
	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	Packungs- größe	Kosten (Apotheke abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener 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					

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