



IQWiG-Berichte – Nr. 1268

# **Vosoritid (Achondroplasie) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

## **Dossierbewertung**

Auftrag: G21-29  
Version: 1.0  
Stand: 23.12.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Vosoritid (Achondroplasie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.10.2021

## **Interne Auftragsnummer**

G21-29

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Björn Vogt, Universitätsklinikum Münster, Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Maximilian Kind
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

### **Schlagwörter**

Vosoritid, Achondroplasie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Vosoritide, Achondroplasia, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>7</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	7
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile .....	9
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>10</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>10</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>11</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>13</b>
<b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen</b> .....	<b>14</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	11

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACH	Achondroplasie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Vosoritid ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Achondroplasie (ACH). Vosoritid ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die ACH stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Vosoritid bei Patientinnen und Patienten ab dem 2. Lebensjahr angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

Der pU geht im weiteren Verlauf davon aus, dass die Zielpopulation Kinder ab 2 Jahren umfasst. Dies ist nachvollziehbar, da der Fachinformation zufolge die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosoritid bei Kindern unter 2 Jahren aufgrund fehlender Daten noch nicht ausreichend bekannt ist [2].

##### 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Bevölkerung im Alter von 2 bis 18 Jahren (2021)	12 973 000 (12 970 000– 13 107 000)
2	Prävalenz der ACH bei Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren (3,73 [3,14–4,39] <sup>a</sup> pro 100 000 Geburten)	484 (407–575)
3	Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind (Verringerung der Anzahl aus Schritt 2 um 5,84 %)	456 (383–541)
4	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (88,2 %)	402 (338–477)

a. 95 %-Konfidenzintervall  
 ACH: Achondroplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

##### Schritt 1) Bevölkerung im Alter von 2 bis 18 Jahren (2021)

Auf Basis der Angaben zum Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [2] wurden zunächst alle Kinder ab 2 Jahren in die Berechnungen des pU mit einbezogen. Als Obergrenze wählt der pU ein Alter von 18 Jahren, da ab diesem Alter die meisten Jugendlichen ausgewachsen seien [3]. Für die auf diesen Altersgrenzen basierende Bevölkerungszahl stützt sich der pU auf die

Angaben der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren für den Stichtag 31.12.2021 [4]. Davon ausgehend rechnet der pU bei einer moderaten Entwicklung der Bevölkerungszahl (Variante G2L2W2) mit einer Anzahl von 12 973 000, bei einer minimalen Entwicklung (Variante G1L1W1) mit 12 970 000 und bei einer maximalen Entwicklung (Variante G3L3W3) mit 13 107 000 Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren.

### **Schritt 2) Prävalenz der ACH bei Personen im Alter von 2 bis 18 Jahren**

Der pU gibt die allgemeine Prävalenzrate aus einer europäischen Studie an [5], die auf den Daten zu kongenitalen Anomalien und Chromosomenaberrationen sowie verschiedenen genetischen Syndromen aus 17 europäischen Ländern basiert. In der Studie wurden in den Jahren von 1991 bis 2015 auf ca. 11,4 Millionen Geburten insgesamt 434 Fälle von ACH identifiziert und auf dieser Grundlage eine Prävalenzrate von 3,72 pro 100 000 Geburten angegeben (95 %-KI: 3,14–4,39) [5]. Mit Verweis auf die Studie geht der pU in seiner Berechnung von einer geringfügig abweichenden Prävalenzrate von 3,73 (95 %-KI: 3,14–4,39) pro 100 000 Geburten aus.

Der pU überträgt die Angaben zur ACH-Prävalenz auf die 3 verschiedenen, oben genannten Varianten zur Bevölkerungszahl (Schritt 1).

Demzufolge berechnet der pU 484 (407–575) Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von 2 bis 18 Jahren im Jahr 2021 in Deutschland.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind**

Gemäß Fachinformation wird Vosoritid bei Patientinnen und Patienten ab dem 2. Lebensjahr angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind [2]. Daher verringert der pU die aus Schritt 2 resultierende Anzahl um die Patientinnen und Patienten, bei denen die Epiphysen bereits geschlossen sein dürften.

Dazu greift der pU auf Daten der Ohio-Fels-Längsschnittstudie zurück, einer Studie zur normalen Skelettentwicklung bei Kindern und Jugendlichen. Diese hier betrachteten Daten stammen aus einer Teilauswertung von 1292 Personen überwiegend europäischer Abstammung, bei denen das Skelettwachstum radiologisch untersucht wurde [3]. Auf deren Grundlage nimmt der pU an, dass sich die Epiphysen bei Jungen durchschnittlich im Alter von 17,43 Jahren (95 %-KI: 15,97–19,07 Jahre) und bei Mädchen im Alter von 16,23 Jahren (95 %-KI: 14,16–18,32 Jahre) [3] schließen. Die Angaben betreffen im Jahr 1995 geborene Personen. Die Untersuchung erstreckt sich auf die ulnaren Wachstumsfugen [3].

Vor dem Hintergrund dieser Daten trifft der pU die Annahme, dass die Hälfte der weiblichen Patientengruppe im Alter von über 16,5 Jahren und die Hälfte der männlichen Patientengruppe im Alter von über 17,5 Jahren von der Anzahl aus Schritt 2 abzuziehen sind. Dafür stützt er sich erneut auf die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach

Geschlecht und Altersjahren (Variante G2L2W2) [4]. Er zählt die Hälfte der weiblichen 16-Jährigen und die Hälfte der männlichen 17-Jährigen hinzu, um die Gruppen im Alter über 16,5 bzw. 17,5 Jahren zu quantifizieren. Aus dieser Vorgehensweise folgt, dass der weibliche Anteil der Anzahl aus Schritt 2 um 7,3 % und der männliche Anteil um 4,43 % zu verringern ist. Diese Angaben gewichtet der pU nach dem Geschlechterverhältnis unter den 2- bis 18-Jährigen [4] und verringert die Anzahl aus Schritt 2 insgesamt um 5,84 %.

Infolgedessen schätzt der pU eine Anzahl von 456 (383–541) Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von 2 bis 18 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, im Jahr 2021 in Deutschland. Der pU nimmt in diesem Schritt demnach an, dass sich die Epiphysen bei mit Vosoritid behandelten ACH-Patientinnen und Patienten zum gleichen Zeitpunkt schließen wie in der Ohio-Fels-Längsschnittstudie [3].

#### **Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Auf Basis eines erwarteten GKV-Anteils von 88,2 % [6] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 402 (338–477) Patientinnen und Patienten als GKV-Zielpopulation.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Limitationen und Unsicherheitsfaktoren vor. Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation erscheint tendenziell überschätzt. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### ***Zu Schritt 2)***

Der pU stützt sich im 2. Schritt auf die Angabe zur allgemeinen Prävalenz der ACH pro 100 000 Geburten aus der EUROCAT-Studie [5]. Es ist darauf hinzuweisen, dass der zitierten Publikation zufolge unter den 434 ACH-Fällen auch pränatal diagnostizierte Fälle waren, bei denen die Schwangerschaft aufgrund erkannter schwerwiegender Anomalien abgebrochen wurde (ca. 18,9 %) [5]. Vor diesem Hintergrund scheint die vom pU angegebene, auf Geburten bezogene Häufigkeit der ACH (3,73 [95 %-KI: 3,14–4,39] pro 100 000 Geburten) eher zu einer Überschätzung der Zielpopulation von Vosoritid zu führen. Bei der ebenfalls in der EUROCAT-Studie genannten Prävalenzrate von 3,05 Fällen (95 %-KI: 2,62–3,55) pro 100 000 Lebendgeburten [5] scheinen die Schwangerschaftsabbrüche und fetalen Todesfälle hingegen nicht mit eingegangen zu sein.

Als weiterer Umstand, der zu einer gewissen Unsicherheit beiträgt, ist zu erwähnen, dass zwischen den verschiedenen Registern der EUROCAT-Studie deutliche regionale Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeit der ACH festzustellen sind [5].

Dadurch, dass der pU die Häufigkeit der ACH auf die Altersverteilung der 2- bis 18-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung [4] überträgt, nimmt er implizit an, dass die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit ACH im Alter von  $\leq 18$  Jahren nicht höher liegt als bei Gleichaltrigen der Allgemeinbevölkerung. Der pU weist zwar auf ein höheres Risiko eines

plötzlichen Kindstods bei ACH hin. Er nimmt aber an, dass dessen typischen Ursachen aufgrund verbesserter Möglichkeiten chirurgischer Eingriffe zur Korrektur der Verengung des Foramen magnum und der optimierten Behandlung von Fehlbildungen der oberen Atemwege und obstruktiver Schlafapnoe bei Säuglingen heutzutage in Deutschland geringere Bedeutung zukommt. Diese Annahme führt zu Unsicherheit – unter anderem, weil sich in der Literatur Hinweise auf eine höhere Mortalität bei ACH über alle Altersgruppen hinweg finden [7].

### ***Zu Schritt 3)***

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen sich die Epiphysen bereits geschlossen haben, verweist der pU auf die Ergebnisse der Ohio-Fels-Längsschnittstudie [3]. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit ACH ist fraglich. Die Studie untersucht wie das Skelettwachstum bei US-amerikanischen Kindern europäischer Abstammung üblicherweise verläuft [3].

Des Weiteren ist anzumerken, dass der pU auf Basis des mittleren Alters, in dem sich die Epiphysenfugen der Ulna schließen (Mädchen: 16,23 Jahre, Jungen: 17,43 Jahre), die Hälfte der über 16,5- bzw. 17,5-Jährigen mit zur Zielpopulation zählt. Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit, da unklar ist, ob wirklich bei der Hälfte der über 16,5 bzw. 17,5-Jährigen die Epiphysenfuge der Ulna zu einem späteren Zeitpunkt als dem genannten mittleren Alter schließt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Analog zur Berechnung der Prävalenz der ACH im Alter von 2 bis 18 Jahren im Jahr 2021 (Schritt 2) gibt der pU auch die Entwicklung der Prävalenz für die kommenden 5 Jahre (2022–2026) an. Ausgehend von einer moderaten Bevölkerungsentwicklung (G2L2W2) nimmt die Prävalenz der ACH laut pU geringfügig zu (Anstieg der Fallzahl von 487 im Jahr 2022 auf 498 im Jahr 2026).

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

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

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Vosoritid entsprechen der Fachinformation [2]. Vosoritid wird täglich verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Vosoritid entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch richtet sich nach dem Körpergewicht und die übliche Dosis beträgt 15 µg/kg

Körpergewicht [2]. Die Fachinformation beinhaltet außerdem eine Tabelle mit verschiedenen Dosierstärken in Abhängigkeit vom Körpergewicht [2]. Dieser zufolge liegt die tägliche Einzeldosis von Vosoritid zwischen 0,24 mg (bei 10–11 kg Körpergewicht) und 0,8 mg (bei  $\geq 90$  kg Körpergewicht). Aufgrund der verfügbaren Wirkstärken (0,4 mg, 0,56 mg und 1,2 mg pro Durchstechflasche) wird unabhängig von der konkreten Zieldosis pro Behandlungstag inklusive etwaigem Verwurf 1 Durchstechflasche verbraucht. Da sich die Packungskosten der unterschiedlichen Wirkstärken nicht unterscheiden, ergeben sich somit unabhängig vom Körpergewicht die gleichen Kosten.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der vom pU angegebene Apothekenverkaufspreis von Vosoritid entspricht dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021, dem Datum der erstmaligen Listung. Entgegen der Angabe des pU beträgt der Herstellerrabatt jedoch 536,16 € und nicht 661,19 €. Demnach ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte mit 8907,63 € höhere Packungskosten als vom pU angegeben (8782,60 €).

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt verschiedene Leistungen auf Grundlage der Fachinformation.

Er berücksichtigt Wachstumskontrollen, die laut Fachinformation [2] regelmäßig alle 3 bis 6 Monate stattfinden müssen und setzt dafür Zuschläge zur Versichertenpauschale gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an (Ziffern 03220, 03221 und 03222). Entgegen der Erwartungen gibt der pU an dieser Stelle die Gebührenziffern für den hausärztlichen Versorgungsbereich anstelle desjenigen für Ärzte der Kinder- und Jugendmedizin an. 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.

Zudem berücksichtigt der pU die Schulung der Patientinnen und Patienten sowie Pflegepersonen durch eine medizinische Fachkraft [2]. Dafür zieht er die EBM-Ziffer 03230 heran (Problemorientiertes medizinisches Gespräch, das aufgrund der Art und Schwere der Erkrankung erforderlich ist: 14,24 € je vollendete 10 Minuten) und geht von einer 2-stündigen Schulung aus. Unter der Annahme des pU, dass eine 1-malige Schulung ausreichend ist, entstehen nur Kosten zu Beginn der Behandlung, die im Rahmen der Dauertherapie nicht anzusetzen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Vosoritid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 320 815,86 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind aufgrund der fehlerhaften Angabe zum Herstellerrabatt (siehe Abschnitt 3.2.3) unterschätzt. Eine der vom pU berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ist im Rahmen der

Dauertherapie nicht anzusetzen und bei der anderen ist unklar, ob sie direkt mit der Anwendung von Vosoritid im Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass durch die Seltenheit der Erkrankung der Anteil der Patientinnen und Patienten, die an Studien teilnehmen, Bedeutung für die Bestimmung der Zielpopulation hat, da diese nicht gleichzeitig für die Behandlung mit Vosoritid infrage kommen. Der pU nimmt auf Basis einer Expertenmeinung an, dass insgesamt 24 Patientinnen und Patienten für die nächsten Jahre in anderen Studien verbleiben und daher nicht mit Vosoritid behandelt werden.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vosoritid wird für die Behandlung von ACH bei Patientinnen und Patienten ab dem 2. Lebensjahr angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose ACH sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden [2].

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Vosoritid	Patientinnen und Patienten mit ACH ab dem 2. Lebensjahr, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	402 (338–477)	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ACH erscheint tendenziell überschätzt. Dies ergibt sich im Wesentlichen aus: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Einer vermutlichen Überschätzung der auf Geburten bezogenen Häufigkeit der ACH (siehe Schritt 2) sowie aus den Annahmen des pU zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen sich die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen haben und die daher für eine Behandlung mit Vosoritid infrage kommen (siehe Schritt 3).</li></ul>

a. Angabe des pU  
ACH: Achondroplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Vosoritid	Patientinnen und Patienten mit ACH ab dem 2. Lebensjahr, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind	320 564,90	250,96	0	320 815,86	Die Arzneimittelkosten werden vom pU unterschätzt. Der Grund für die Unterschätzung der Kosten ist der nicht korrekt ausgewiesene Herstellerrabatt.  Der pU berücksichtigt mit Bezug auf die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verschiedene Leistungen auf Grundlage der Fachinformation [2]. Eine davon ist im Rahmen der Dauertherapie nicht anzusetzen und bei der anderen ist unklar, ob sie direkt mit der Anwendung von Vosoritid im Zusammenhang steht.
<p>a. Angaben des pU ACH: Achondroplasie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BioMarin. VOXZOGO 0,4 mg/- 0,56 mg/- 1,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 25.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Boeyer ME, Sherwood RJ, Deroche CB et al. Early Maturity as the New Normal: A Century-long Study of Bone Age. Clin Orthop Relat Res 2018; 476(11): 2112-2122. <https://dx.doi.org/10.1097/CORR.000000000000446>.
4. Statistisches Bundesamt. Genesis online; Statistische Tabellen [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
5. Coi A, Santoro M, Garne E et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. Am J Med Genet A 2019; 179(9): 1791-1798. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.612891>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten\\_des\\_Gesundheitswesens\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2020.pdf).
7. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 1. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>.

## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Vogt, Björn	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?