

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 (BAnz AT 05.04.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vosoritid wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Vosoritid

Beschluss vom: 18. März 2022
In Kraft getreten am: 18. März 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2021):

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden.

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Vosoritid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Vosoritid:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. Januar 2022) und der Amendments (vom 23. Februar 2022 und 2. März 2022), sofern nicht anders indiziert.

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

Erläuterungen:
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie BMN 111-301: Vosoritid vs. Placebo bei Kindern und Jugendlichen zwischen 5 bis 17 Jahren

Mortalität

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
Es traten keine Todesfälle auf.					

Morbidität

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle	
	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	N	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	LS Mean ^{b,c} [95%-KI] p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]
Veränderung der Stehhöhe (z-Score)						
<i>Deutsche Referenzpopulation^a</i>						

<i>Z-Score zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	60	-5,69 (1,11) -5,84 (-7,7; -1,4)	61	-5,68 (1,09) -5,51 (-8,4; -3,3)	-	-
<i>Z-Score zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]	60	-5,39 (1,11) -5,44 (-7,6; -1,3) 0,28 [0,20; 0,35]	61	-5,66 (1,05) -5,59 (-8,1; -3,5) -0,01 [-0,09; 0,07]	0,28 [0,19; 0,37] < 0,0001	k.A.
US-amerikanische Referenzpopulation						
<i>Z-Score zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	60	-5,13 (1,11) -5,27 (-7,7; -1,1)	61	-5,14 (1,07) -5,15 (-7,9; -2,7)	-	-
<i>Z-Score zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]	60	-4,89 (1,09) -4,86 (-7,5; -1,1) 0,27 [0,18; 0,36]	61	-5,14 (1,09) -5,11 (-7,8; -2,8) -0,01 [-0,10; 0,09]	0,28 [0,17; 0,39] < 0,0001	Hedges' g 0,76 [0,39; 1,13]
Wachstumsgeschwindigkeit (AGV) [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)						
<i>AGV zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	60	4,26 (1,53) 4,14 (-0,1; 6,9)	61	4,06 (1,20) 4,13 (1,5; 6,7)	-	-
<i>AGV zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]	60	5,61 (1,05) 5,75 (2,3; 8,4) 1,71 [1,40; 2,01]	61	3,94 (1,07) 3,97 (1,3; 6,5) 0,13 [-0,18; 0,45]	1,57 [1,22; 1,93] < 0,0001	Hedges' g 1,28 [0,89; 1,68]
Verhältnis von Körpersegmenten (ergänzend dargestellt)						
Verhältnis von oberem zu unterem Körpersegment						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	60	1,98 (0,20) 2,01 (1,3; 2,3)	61	2,01 (0,21) 1,99 (1,5; 2,6)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]	60	1,95 (0,20) 1,97 (1,3; 2,3) -0,03 [-0,06; 0,00]	61	1,98 (0,18) 1,96 (1,6; 2,4) -0,02 [-0,05; 0,01]	-0,01 [-0,05; 0,02]	-

					0,5060	
Verhältnis von Körperproportionen (ergänzend dargestellt)						
Verhältnis von Oberarmlänge zu Unterarmlänge						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58	1,08 (0,14) k.A. (0,8; 1,6)	61	1,05 (0,08) k.A. (0,9; 1,3)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]	58	1,09 (0,13) k.A. (0,9; 1,5) 0,02 [-0,01; 0,05]	61	1,09 (0,09) k.A. (0,9; 1,3) 0,03 [0,00; 0,06]	-0,01 [-0,04; 0,02] 0,5683	-
Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Knie- bis Fersenlänge						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58	0,65 (0,07) k.A. (0,5; 0,8)	61	0,66 (0,05) k.A. (0,5; 0,8)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]	58	0,66 (0,07) k.A. (0,5; 0,8) 0,01 [0,00; 0,03]	61	0,67 (0,05) k.A. (0,5; 0,8) 0,02 [0,00; 0,04]	-0,01 [-0,02; 0,01] 0,5678	-
Verhältnis von Oberschenkel­länge zu Schienbeinlänge						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58	1,07 (0,13) k.A. (0,8; 1,5)	61	1,08 (0,11) k.A. (0,9; 1,4)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]	58	1,07 (0,13) k.A. (0,9; 1,4) 0,01 [-0,01; 0,04]	61	1,10 (0,11) k.A. (0,9; 1,4) 0,03 [0,01; 0,06]	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1949	-
Verhältnis von Armspanne zu Stehhöhe						
<i>Wert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	58	0,90 (0,06) k.A. (0,8; 1,2)	61	0,90 (0,04) k.A. (0,8; 1,0)	-	-
<i>Wert zu Woche 52</i> Mittelwert (SD)	58	0,90 (0,04)	61	0,90 (0,04)		

Median (min; max) LS Mean ^{c,d} [95%-KI]		k.A. (0,8; 1,0) 0,00 [-0,01; 0,00]		k.A. (0,8; 1,0) 0,00 [0,00; 0,01]	-0,01 [-0,02; 0,00] 0,1226	-
--	--	---------------------------------------	--	--------------------------------------	----------------------------------	---

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N ^h	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	N ^h	MW (SD) Median (min; max) LS Mean [95%-KI]	Effektmaß [95%-KI] p-Wert ^l
PedsQL^{f,g} (selbstberichtet)					
<i>Gesamtwert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	28	74,07 (11,87) 74,46 (50,0; 93,5)	35	75,32 (14,98) 73,91 (42,4; 96,7)	-
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i> MW (SD) Median (min; max)	34	75,94 (12,26) 78,81 (45,7; 97,8)	43	71,33 (13,15) 70,65 (47,8; 96,7)	-
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	25	0,85 (13,80) 1,09 (-32,6; 34,8)	33	-2,62 (15,06) 0,00 (-39,8; 22,8)	k.A. 0,3726
QoLISSY^{f,g} (selbstberichtet)					
<i>Gesamtwert zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	30 ⁱ	64,59 (17,57) 66,84 (20,5; 92,0)	36	66,40 (16,05) 66,50 (21,2; 90,6)	-
<i>Gesamtwert zu Woche 52</i> MW (SD) Median (min; max)	36	67,39 (16,41) 69,62 (26,0; 91,3)	44	64,68 (19,14) 67,71 (9,0; 91,3)	-
<i>Veränderung Woche 52 zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	26	4,34 (14,42) 0,69 (-15,8; 41,0)	35	-0,88 (19,02) 1,39 (-63,9; 39,2)	k.A. 0,2461

Nebenwirkungen

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	60	59 (98,3)	61	60 (98,4)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	60	3 (5,0)	61	4 (6,6)	k.A. 1,000 ^k
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	60	3 (5,0)	61	3 (4,9)	k.A. 1,000 ^k
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	60	1 (1,7)	61	0 (0)	k.A. 0,4959 ^k
UE von besonderem Interesse (Personen mit ≥ 1 Ereignis)					
Reaktion an der Einstichstelle	60	51 (85,0)	61	50 (82,0)	k.A. 0,8074 ^k
Überempfindlichkeit	60	16 (26,7)	61	7 (11,5)	k.A. 0,0389 ^k AD = 15,2 %
Hypotension	60	8 (13,3)	61	3 (4,9)	k.A. 0,1258 ^k
Frakturen	60	1 (1,7)	61	0 (0)	k.A. 0,4959 ^k
Änderung der Herzfrequenz	60	0 (0)	61	0 (0)	-
Avaskuläre Nekrose oder Knochennekrose	60	0 (0)	61	0 (0)	-

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^e
Verrutschte Oberschenkelphysiologie	60	0 (0)	61	0 (0)	-
Algorithmische Anaphylaxie	60	k. A.	61	k. A.	k. A.
Häufige UE (Inzidenz ≥ 10 % in einem Studienarm und mehr als ≥ 5 % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen)					
MedDRA-Systemorganklasse					
Preferred Term					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60	54 (90,0)	61	50 (82,0)	-
Reaktion am Verabreichungsort	60	44 (73,3)	61	29 (47,5)	-
Schwellung an der Injektionsstelle	60	23 (38,3)	61	6 (9,8)	-
Urtikaria an der Injektionsstelle	60	8 (13,3)	61	2 (3,3)	-
Blutung an der Injektionsstelle	60	2 (3,3)	61	7 (11,5)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60	38 (63,3)	61	46 (75,4)	-
Grippe	60	6 (10,0)	61	3 (4,9)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	60	20 (33,3)	61	24 (39,3)	-
Erbrechen	60	16 (26,7)	61	12 (19,7)	-

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^e
Diarrhö	60	6 (10,0)	61	2 (3,3)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	60	16 (26,7)	61	13 (21,3)	-
Arthralgie ⁱ	60	9 (15,0)	61	4 (6,6)	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	60	11 (18,3)	61	8 (13,1)	-
Oherschmerzen ^j	60	6 (10,0)	61	3 (4,9)	-
Untersuchungen	60	8 (13,3)	61	3 (4,9)	-
Blutdruck erniedrigt	60	7 (11,7)	61	3 (4,9)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60	3 (5,0)	61	8 (13,1)	-
Vitamin-D-Mangel	60	3 (5,0)	61	7 (11,5)	-

a) Angaben aus Modul 4 – post hoc berechnet.
 b) Gruppenunterschied der Veränderungen.
 c) ANCOVA mit Stratifizierungsstratum und Behandlungsgruppe als fixe Effekte sowie Alter zu Baseline, AGV zu Baseline und Stehhöhe (z-Score) zu Baseline als Kovariaten.
 d) Veränderung Woche 52 zu Baseline.
 e) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
 f) PedsQL: Wertebereich zwischen 0 bis 100 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität repräsentieren.
 g) Erhoben bei Kindern ab 8 Jahren.
 h) An Studientag 1 waren 37 Kinder aus dem Placebo-Arm und 29 aus dem Vosoritid-Arm ≥ 8 Jahre alt. Erlebte ein Kind im Studienverlauf seinen 8. Geburtstag, wurde der selbstberichtete Fragebogen in der nächsten Studienvisite erfasst.
 i) Es ist unklar, warum Ergebnisse für 30 Kinder berichtet werden, wohingegen laut Charakterisierung der Studienpopulation 29 im Studienarm ≥ 8 Jahre alt waren.
 j) Preferred Term wurde a priori als ACH-bezogen identifiziert. Alle Ereignisse dieses Preferred Terms werden im Studienbericht der Grunderkrankung ACH zugeordnet.
 k) Post hoc berechnet mit exaktem Test nach Fisher (zweiseitig)
 l) t-Test

Verwendete Abkürzungen:

Endpunkt	Vosoritid		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^e
<p>ACH = Achondroplasie; AD = Absolute Differenz; AGV = Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit; ANCOVA = Kovarianzanalyse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Square; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SMQ = Standard MedDRA Query; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PT = Preferred Term; QoLISSY = Quality of Life in Short Stature Youth Questionnaire; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus.</p>					

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

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

ca. 340 – 480 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voxzogo (Wirkstoff: Vosoritid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 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.

4. Therapiekosten

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

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vosoritid	325 137,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken