

# 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 (neues Anwendungsgebiet: Achondroplasie,  
≥ 4 Monate bis < 2 Jahre)

Vom 16. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Vosoritid gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2024 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## Vosoritid

Beschluss vom: 16. Mai 2024

In Kraft getreten am: 16. Mai 2024

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Oktober 2023):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Mai 2024):**

Voxzogo wird für die Behandlung von Achondroplasie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahren angewendet, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

*Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.*

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

## **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-116) sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
Morbidität	↑	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Zudem Vorteil im Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) liegen keine bewertbaren Daten vor. Zudem keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
Nebenwirkungen	↔	In der Studie 206 (Kohorte 2 und 3) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Nachteil im spezifischen UE Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem keine relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Kinder ≥ 2 Jahre.
<p>Erläuterungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</li> <li>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</li> <li>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</li> <li>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</li> <li>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</li> <li>∅: Es liegen keine Daten vor.</li> <li>n. b.: nicht bewertbar</li> </ul>		

**Studie BMN 111-206:** RCT, Vosoritid + BSC vs. Placebo + BSC, Kinder im Alter von 0 bis < 5 Jahren (Kohorte 1: ≥ 24 bis < 60 Monate, Kohorte 2: ≥ 6 bis < 24 Monate, Kohorte 3: 0 bis < 6 Monate).

Relevante Teilpopulationen: Kinder ab 4 Monaten bis < 2 Jahre, entsprechend Kohorte 2 und Kohorte 3 (ca. 51,6 % der Studienpopulation).

### Mortalität

Endpunkt	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Gesamtmortalität (im Rahmen der UEs erhoben)</b>					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	–
Kohorte 3	9	1 (11,1)	8	0 (0)	2,70 [0,13; 58,24]; 0,522

### Morbidität

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Körpergröße (z-Score)</b>							
Kohorte 2	8	-3,39 (0,84)	0,02 [-0,38; 0,41]	8	-4,21 (1,24)	-0,19 [-0,58; 0,20]	0,21 [-0,37; 0,79]; 0,443 <sup>c</sup>
Kohorte 3	9	-3,34 (0,34)	-0,68 [-1,21; -0,15] <sup>d</sup>	8	-2,65 (0,28)	-0,91 [-1,36; -0,45] <sup>d</sup>	0,23 [-0,45; 0,91]; 0,508 <sup>c,d</sup>
Gesamt							0,22 [-0,22; 0,66]; 0,332 <sup>e</sup>

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	MD [95%-KI]; p-Wert
<b>Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr] (ergänzend dargestellt)</b>							
Kohorte 2	8	11,51 (4,66)	-2,36 [-3,22; -1,50]	8	10,55 (4,78)	-3,00 [-3,86; -2,13]	0,63 [-0,60; 1,87]; 0,280 <sup>f</sup>
Kohorte 3	9	21,19 (0,93)	-9,34 [-10,78; -7,91] <sup>d</sup>	8	19,45 (2,67)	-10,14 [-11,48; -8,79] <sup>d</sup>	0,79 [-1,08; 2,67]; 0,407 <sup>d,f</sup>
Gesamt							0,68 [-0,35; 1,71]; 0,197 <sup>e</sup>
<b>Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment (ergänzend dargestellt)</b>							
Kohorte 2	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>						
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>						
<b>Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten<sup>h</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
Kohorte 2	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>						
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>						
<b>Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)<sup>i</sup></b>							
Gesamtscore							
Kohorte 2	7	32,3 (13,1)	14,7 (18,9) <sup>j</sup>	6	28,3 (13,5)	16,2 (14,6) <sup>j</sup>	-1,50 [-22,41; 19,41]; 0,877 <sup>k</sup>
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>l</sup>						
Selbstversorgung							
Kohorte 2	7	10,1 (2,0)	3,0 (3,6) <sup>j</sup>	6	9,8 (2,4)	3,7 (2,3) <sup>j</sup>	-0,70 [-4,47; 3,07]; 0,691 <sup>k</sup>
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>l</sup>						
Mobilität							

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
Kohorte 2	7	9,4 (5,4)	7,6 (7,8) <sup>j</sup>	6	9,4 (4,9)	7,0 (7,5) <sup>j</sup>	0,60 [-8,79; 9,99]; 0,891 <sup>k</sup>
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>l</sup>						
Kognition							
Kohorte 2	7	12,7 (7,7)	4,1 (9,4) <sup>j</sup>	6	9,1 (6,4)	5,5 (7,6) <sup>j</sup>	-1,40 [-11,97; 9,17]; 0,776 <sup>k</sup>
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>l</sup>						

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Vosoritid + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS MW [95 %-KI]	
ITQoL							
Kohorte 2	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>						
Kohorte 3	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>						

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<i>UEs (ergänzend dargestellt)<sup>m</sup></i>					
Kohorte 2	8	8 (100,0)	8	8 (100,0)	-
Kohorte 3	9	9 (100,0)	8	8 (100,0)	-

Endpunkt	Vosoritid + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>SUEs<sup>m</sup></b>					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	2 (25,0)	0,20 [0,01; 3,61]; 0,212
Kohorte 3	9	2 (22,2)	8	3 (37,5)	0,59 [0,13; 2,70]; 0,629
gesamt					0,42 [0,11; 1,60]; 0,203 <sup>n</sup>
<b>schwere UEs<sup>m,o</sup></b>					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	-
Kohorte 3	9	2 (22,2)	8	3 (37,5)	0,59 [0,13; 2,70]; 0,629
<b>Therapieabbrüche wegen UEs</b>					
Kohorte 2	8	0 (0)	8	0 (0)	-
Kohorte 3	9	0 (0)	8	0 (0)	-
<b>Reaktionen an der Einstichstelle (HLT, UEs)<sup>p</sup></b>					
Kohorte 2	8	8 (100,0)	8	4 (50,0)	1,89 [0,96; 3,70]; 0,028
Kohorte 3	9	9 (100,0)	8	6 (75,0)	1,32 [0,86; 2,02]; 0,145
gesamt					1,54 [1,06; 2,26]; 0,025 <sup>n</sup>
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Berechnung des IQWiG von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>c. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter, Baseline-AGV und Baseline-z-Score Körpergröße</p> <p>d. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers basierend auf 10 imputierten Datensätzen, es ist jedoch unklar, was der pharmazeutische Unternehmer mit Datensätzen meint. Anhand der in Modul 4 A vorgelegten Sensitivitätsanalysen ist zu erkennen, dass fehlende Werte eines Patienten bzw. einer Patientin ersetzt wurden.</p> <p>e. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren mit inverser Varianz)</p> <p>f. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte aus ANCOVA mit den Kovariablen Behandlung, Geschlecht, Altersstratum, Baseline-Alter und Baseline-AGV</p> <p>g. Es liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>h. Oberarmlänge zu Unterarmlänge, Oberschenkelhöhe zu Länge von Knie bis Ferse, Oberschenkelhöhe zu Schienbeinlänge und Armspannweite zu Körpergröße im Stehen</p> <p>i. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere funktionelle Selbstständigkeit; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite Gesamtscore 18 bis 126).</p> <p>j. MW (SD)</p> <p>k. Effekt, KI und p-Wert: Berechnung des IQWiG (t-Test)</p>					

- l. Der WeeFIM wurde bei Patientinnen und Patienten < 6 Monate nicht erhoben, somit liegen für die Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate) aufgrund fehlender Werte zu Baseline keine geeigneten Daten vor.
- m. Enthalten potenziell erkrankungsbezogene Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass dies die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs nicht relevant beeinflusst.
- n. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)
- o. Operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .
- p. Die in beiden Kohorten am häufigsten aufgetretenen PT waren Erythem an der Injektionsstelle sowie Reaktion an der Injektionsstelle.

Verwendete Abkürzungen:

AGV: Annualized Growth Velocity; ANCOVA: Kovarianzanalyse; BSC: Best supportive Care, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HLT: Begriff hoher Ebene; ITQoL: Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WeeFIM: Pediatric Functional Independence Measure II; WHO: Weltgesundheitsorganisation; vs.: versus

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

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

ca. 35 – 49 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: 2. April 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_de.pdf)

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie, 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.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken