

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)

Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren)

Vom 4. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 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. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vamorolon wie folgt ergänzt:**

Vamorolon

Beschluss vom: 4. Juli 2024
In Kraft getreten am: 4. Juli 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Dezember 2023):

Agamree wird angewendet für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juli 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Vamorolon 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.

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Vamorolon:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 17. Juni 2024, sofern nicht anders indiziert.

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie VB15-004: RCT; Vergleich Vamorolon (6,0mg/kg/tgl.) gegenüber Prednison (0,75mg/kg/tgl), Behandlungsphase 1 (Woche 24)

Mortalität

Endpunkt	Vamorolon		Prednison		Vamorolon vs. Prednison
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität	Es traten keine Todesfälle auf.				

Morbidität

Endpunkt	Vamorolon			Prednison			Vamorolon vs. Prednison
	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾³⁾	N ¹⁾	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾³⁾	LS-Mean-Differenz [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ²⁾
TTSTAND (s)	30	5,97 (1,99) ⁴⁾	-0,89 (0,37)	31	4,92 (1,51) ⁴⁾	-1,24 (0,35)	0,36 [-0,63, 1,34] 0,48
TTRW (s)	28 ⁵⁾	6,57 (1,48)	-0,79 (0,20)	31 ⁵⁾	5,51 (1,16)	-0,96 (0,19)	0,17 [-0,35, 0,69] 0,527
TTCLIMB (s)		k.A.	-1,15 (0,29)		k.A.	-1,23 (0,28)	0,08 [-0,71, 0,87] 0,843
6MWT⁶⁾ (m)	30	312,5 (56,19) ⁷⁾	24,1 (10,28) ⁷⁾	31	343,3 (55,84) ⁷⁾	43,3 (9,78) ⁷⁾	-19,14 [-44,78; 6,51] 0,14

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt <i>MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms</i>	Vamorolon		Prednison		Vamorolon vs. Prednison
	N ⁸⁾	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ⁸⁾	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ⁹⁾ ; p-Wert ¹⁰⁾
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	28	25 (89,3)	31	26 (83,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	28	0 (0,0)	31	0 (0,0)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	28	0 (0,0)	31	1 (3,2)	0,37 [0,02; 8,68] 0,54
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	28	0 (0,0)	31	1 (3,2) ⁴⁾	0,37 [0,02; 8,68] 0,54
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms	Vamorolon		Prednison		Vamorolon vs. Prednison
	N ⁸⁾	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ⁸⁾	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ⁹⁾ ; p-Wert ¹⁰⁾
Es sind keine SUEs aufgetreten.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Keine signifikanten Unterschiede.					

Endpunkt	Vamorolon			Prednison			Vamorolon vs. Prednison
	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾¹¹⁾	N	Baseline MW (SD)	Änderung Woche 24 zu Baseline LS Mean (SE) ²⁾¹¹⁾	LS-Mean- Differenz [95%- KI] ²⁾¹¹⁾ ; p-Wert ²⁾¹¹⁾
Körperhöhe (z-Score)	28 ¹⁾	-1,04 (1,05)	0,51 (0,11)	30 ¹⁾	-0,44 (1,03)	0,40 (0,10)	0,22 [0,05, 0,39] 0,013
Körpergewicht (z-Score)	27 ⁸⁾	-0,32 (1,02)	0,59 (0,08)	30 ⁸⁾	0,25 (0,91)	0,33 (0,08)	0,27 [0,05, 0,48] 0,018

¹⁾ ITT-Population: Alle randomisierten Patienten.

²⁾ Berechnung des LS means und LSM-Differenz anhand eines REML-basierten MMRM. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlungsgruppen (Vamorolon 2,0 mg/kg/tgl., Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl, Prednison 0,75 mg/kg/tgl. oder Placebo), Visiten (Woche 6, 12 und 24), der Interaktionsterm Behandlung x Visite, Endpunkt zu Baseline und Alter zu Baseline (<6 Jahre; ≥6 Jahre) aufgenommen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.

³⁾ Die Auswertung beruht auf imputierten Daten (multiple Imputation).

⁴⁾ Angaben beziehen sich auf die imputierten Werte zu Woche 24; abweichende Werte zu Baseline (Intervention: n = 28 (93,3 %); Kontrolle: n = 31 (100 %)).

⁵⁾ Daten konnten nur für die mITT-Population (Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. (N=28) u. Prednison 0,75 mg/kg/tgl. (N=31) identifiziert werden. In der Interventionsgruppe „Vamorolon 6,0mg/kg/tgl.“ sind 2 Patienten (6,7%) und in der Kontrollgruppe „Prednison 0,75 mg/kg/tgl.“ (3,2%) ein Patient vorzeitig aus der Studie bis Woche 24 ausgeschieden. Für die verbleibenden 3 Personen (9,3%) im Interventionsarm „Vamorolon 6,0mg/kg/tgl.“ und 2 Personen (6,4%) im Kontrollarm „Prednison 0,75mg/kg/tgl.“ konnten keine Angaben zu den fehlenden Werten identifiziert werden.

⁶⁾ Der Endpunkte wurde bei Patienten erhoben, die den TTRW ≤ 25 s abgeschlossen haben.

⁷⁾ Angaben beziehen sich auf die Werte zu Woche 24 (nach multipler Imputation); abweichende Werte zu Baseline (Intervention: n = 26 (86,7 %); Kontrolle: n = 31 (100 %)) und Woche 24 (Intervention: n = 21 (70,0 %); Kontrolle: n = 22 (71,0 %)).

⁸⁾ Safety-Population: Alle randomisierten Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl entspricht denjenigen Patienten, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁹⁾ Das relative Risiko [95%-KI] und der p-Wert wurden für das Dossier post hoc berechnet. Gemäß Dossier Modul 4 wurden das relative Risiko mittels bidirektionaler Tabellenvergleichen berechnet. Bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde eine Korrektur von 0,5 bei allen Behandlungsgruppen vorgenommen. Es findet sich keine Angabe zum statistischen Analyseverfahren oder ob eine Adjustierung nach Stratifizierungsmerkmal Alter vorgesehen war.

¹⁰⁾ Post hoc berechnet. Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde eine Berechnung mittels Fischer Exact Test angegeben. Es ist unklar, ob dieser auch für die Sicherheitsendpunkte angewandt wurde.

¹⁾ Die Auswertung beruht auf den beobachteten Werten.

Abkürzungen:

6MWT: 6-Minute Walk Test; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least Square Means; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; REML: Restricted Maximum Likelihood; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCLIMB: Time-to-Climb-Test; TTRW: Time-to-Run/Walk-Test; TTSTAND: Time-to-Stand-Test; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

ca. 740 bis 3670 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 Agamree (Wirkstoff: Vamorolon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/agamree-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vamorolon sollte nur durch in der Therapie mit Duchenne Muskeldystrophie erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vamorolon	21 063,45 € - 140 423,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 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:

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

- 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 4. Juli 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken