

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

Vom 16. Mai 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vosoritid (Voxzogo) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	12
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>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</b> .....	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>20</b>

## **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 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes überstieg der Umsatz von Vosoritid mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Vosoritid Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 25. Oktober 2023 hat Vosoritid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von

Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 22. November 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO zum Wirkstoff Vosoritid mit dem neuen Anwendungsgebiet „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.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 16.05.2024):**

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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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. Folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet vor:
  - Vosoritid (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 Update der S1-Leitlinie zu „Kleinwuchs“<sup>1</sup> vom 6. März 2023 wird als einzige Behandlungsoption der Achondroplasie der zu bewertende Wirkstoff Vosoritid genannt und eine Begleitung durch einen Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen bzw. in Einzelfällen eine kinderpsychologische Mitbetreuung empfohlen. Im Rahmen des vorangegangenen Stellungnahmeverfahrens zum Wirkstoff Vosoritid zur Behandlung der Achondroplasie von Kindern ab 2 Jahren wurde seitens der AkdÄ dargelegt, dass keine zielgerichtete medikamentöse Therapie für Personen mit Achondroplasie existiert. 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.

Vor diesem Hintergrund hat der G-BA für Kinder mit Achondroplasie ab 4 Monaten bis < 2 Jahren, 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

---

1 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004|_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf) (Stand 10.01.2024)

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.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vosoritid wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisiert kontrollierte Studie BMN 111-206 (206), sowie deren offene Verlängerungsstudie BNM 111-208 (208) vor.

#### *Studie 206*

Bei der Studie 206 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde 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: Kinder im Alter von  $\geq 2$  Jahren bis < 5 Jahren,
- Kohorte 2: Kinder im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis < 2 Jahren und
- Kohorte 3: Kinder im Alter von 0 bis < 6 Monaten.

Da das zu bewertende Anwendungsgebiet jedoch lediglich Kinder ab einem Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahre umfasst, werden nur die Daten der Kohorten 2 und 3 betrachtet.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie 206 setzt sich aus jeweils 8 (Kohorte 2) bzw. 9 Kindern (Kohorte 3) im Interventionsarm und jeweils 8 Kindern in den Vergleichsarmen zusammen. Die relevante Teilpopulation umfasst somit insgesamt 33 Kinder. Dies entspricht ca. 51,6 % der gesamten Studienpopulation der Studie 206. Wo möglich und sinnvoll werden die Kohorten 2 und 3 metaanalytisch zusammengefasst.

Die in Kohorte 3 eingeschlossenen Kinder ab 0 Monaten erhielten aufgrund der erforderlichen Beobachtungsphase vorab frühestens in einem Alter von 4 Monaten die 1. Dosis von Vosoritid. Die Patientinnen und Patienten der Kohorten 2 und 3 wurden grundsätzlich zulassungskonform 1-mal täglich subkutan mit 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Vosoritid oder mit einer 1-mal täglichen subkutanen Gabe Placebo behandelt. 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 206 ausgegangen.

Der primäre Endpunkt der Studie 206 war die Veränderung des z-Scores der Körperlänge/-größe sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität und Morbidität erhoben.

#### *Studie 208 (Langzeitdaten)*

Kinder, welche die placebokontrollierte Studie 206 abgeschlossen haben, hatten anschließend die Möglichkeit, an der offenen Verlängerungsstudie 208 teilzunehmen und dort mit Vosoritid weiterbehandelt zu werden. Insgesamt wurden 73 Patientinnen und Patienten in eine von 4 Alterskohorten (Alter bei 1. Gabe von Vosoritid: 0 bis < 6 Monate, ≥ 6 bis < 24 Monate, ≥ 24 bis < 60 Monate, ≥ 60 Monate) eingeschlossen. Die Beobachtung erfolgt bis zum Erreichen der nahezu endgültigen Erwachsenengröße. Diese ist definiert als Nachweis des Verschlusses der Wachstumsfugen und einer jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit < 1,5 cm pro Jahr. Für die laufende Studie 208 legt der pharmazeutische Unternehmer Daten für die Endpunkte Körpergröße (z-Score), jährliche Wachstumsgeschwindigkeit und Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment vor.

Die Langzeitdaten aus der Studie 208 sind jedoch derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können. Es sind derzeit nur begrenzte Daten über einen Zeitraum von 3,5 Jahren (max. aussagekräftiger Zeitraum: Kohorte 2 = 3,5 Jahre; Kohorte 3 = 2 Jahre) für bis zu 23 Patientinnen und Patienten verfügbar, die keine eindeutigen Rückschlüsse erlauben.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### **Mortalität**

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

##### **Morbidität**

###### *Körpergröße (z-Score)*

Die Körpergröße (z-Score) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie als patientenrelevant eingestuft.

Z-Scores für die Körpergröße werden unter Verwendung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten für Kinder mit durchschnittlicher Statur abgeleitet. Die Daten wurden als z-Scores (Anzahl der Standardabweichungen) über oder unter der altersspezifischen Referenz dargestellt. Die Referenz entspricht einem z-Score von 0. Kleinwuchs ist definiert als ein Größendefizit von mindestens 2,0 Standardabweichungen unterhalb der bevölkerungsspezifischen mittleren Größe für Alter und Geschlecht, dies entspricht einem z-Score von -2. In der Studie 206 wurde eine US-amerikanische-Referenzpopulation (CDC) zur Berechnung der Körpergrößen z-Scores verwendet.

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

###### *Jährliche Wachstumsgeschwindigkeit*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Endpunkt Körpergröße (z-Score) herangezogen. Da eine erhöhte jährliche Wachstumsgeschwindigkeit unmittelbar in einer Steigerung der Körpergröße resultiert, wird diese durch den Endpunkt Körpergröße (z-Score) hinreichend umfasst. Die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit wird daher ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten*

Die Achondroplasie ist durch disproportionierten Kleinwuchs gekennzeichnet. Die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ werden daher im vorliegenden Anwendungsgebiet Achondroplasie 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 Endpunkte werden daher nur ergänzend dargestellt.

Für die Endpunkte „Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment“ und „Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten“ liegen keine geeigneten Daten vor.

#### *Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)*

Der WeeFIM ist ein Instrument zur Beurteilung der funktionellen Selbstständigkeit von Kindern (6 Monate bis 7 Jahre) mit Entwicklungsstörungen bzw. besonderem Betreuungsbedarf aus Eltern- bzw. Betreuersicht. Das Instrument besteht aus 18 Items, welche den 3 Domänen Selbstversorgung, Mobilität und Kognition zugeordnet werden. Zudem wird ein Gesamtscore gebildet. Das Instrument fragt den aktuellen Zeitpunkt ab. Der Endpunkt wurde in der Studie 206 jeweils zum Screening, zu Woche 26, zu Woche 52 und bei vorzeitigem Studienabbruch erhoben.

Der WeeFIM wurde in der Studie 206 erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Für die Kohorte 3 (Kinder 0 bis < 6 Monate) liegen somit keine geeigneten Daten zur Einschätzung der funktionellen Selbstständigkeit vor. Für die Kohorte 2 (Kinder  $\geq$  6 Monate bis < 2 Jahre) zeigt sich im Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit sowohl in dem Gesamtscore als auch in den Einzeldomänen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **Lebensqualität**

##### *Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (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. Der ITQoL erfasst mit den 3 weiteren Subskalen elterliche Auswirkung, welche nicht direkt patientenrelevant sind und somit nicht zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen werden. Die Subskalen Verhalten, Gesamtverhalten, mit anderen zurechtkommen und Veränderung der Gesundheit werden erst ab einem Alter von  $\geq 12$  Monaten erhoben. Somit liegen für die Kohorte 3 (Kinder 0 bis < 6 Monate) der Studie 206 aufgrund fehlender Erhebung zu Baseline keine geeigneten Daten vor. Auch in Kohorte 2 liegen für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 6$  bis  $\leq 12$  Monaten bei Studienbeginn keine Erhebungen zu Baseline vor. Da anhand der vorliegenden Informationen nicht hinreichend beurteilt werden kann, ob die Kriterien hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die insgesamt in die Auswertung eingegangen sind bzw. hinsichtlich des Unterschieds der Anteile der Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsgruppen, die in die Auswertung eingegangen sind, erfüllt sind, liegen für diese Subskalen keine geeigneten Daten für die Kohorte 2 der Studie 206 vor. Zusätzlich liegen für die Subskala allgemeine Gesundheit, die gemäß Instrument ab 2 Monaten erhoben werden kann, aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen ( $> 15$  Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, keine geeigneten Daten vor.

Dies führt in der Gesamtschau dazu, dass für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

### **Nebenwirkungen**

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs (SUEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Endpunkt schwere UEs traten in der Kohorte 2 der Studie 206 keine Ereignisse auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten weder in der Kohorte 2 noch in der Kohorte 3 der Studie 206 Ereignisse auf.

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 ein statistisch signifikanter Nachteil von Vosoritid gegenüber BSC.

### **Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Behandlung der Achondroplasie bei Kindern ab 4 Monaten bis < 2 Jahren liegt eine direktvergleichende Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen vor, in der Vosoritid gegenüber BSC verglichen wird (Studie 206). Für das zu bewertende Patientenkollektiv sind jedoch nur die Kohorten 2 und 3 der Studie 206 relevant. Insgesamt liegen somit nur direktvergleichende Daten für 33 Kinder im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren vor. Die direktvergleichende Evidenz ist somit für dieses Patientenkollektiv als limitiert einzuschätzen.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu dem Wirkstoff Vosoritid (Voxzogo)<sup>2</sup> ist zu entnehmen, dass die Extrapolation der Daten zur Wirksamkeit von Vosoritid von Kindern  $\geq 2$  Jahren auf Kinder  $< 2$  Jahren auf Grund derselben Pathophysiologie der Achondroplasie als möglich erachtet werde. Zudem gebe es keine Hinweise, dass sich die Pharmakologie von Vosoritid bei Kindern  $< 2$  Jahren von der bei Kindern  $\geq 2$  Jahren unterscheide. Des Weiteren wird erwähnt, dass trotz der fehlenden statistischen Effekte für die Population der Kinder  $< 2$  Jahren die Zunahme in Bezug auf die Standardabweichung zur Gesamtkörpergröße im ersten Behandlungsjahr ähnlich erscheine. Des Weiteren könne davon ausgegangen werden, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer sei, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen werde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale sind auch für den G-BA ausschlaggebend, um neben der direktvergleichenden Evidenz der Kinder im Alter von 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren auch die Evidenz der Kinder  $\geq 2$  Jahren zu berücksichtigen.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Kindern  $< 2$  Jahren ist identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinder und Jugendlichen  $\geq 2$  Jahren. Für alle Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, stellt BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Insofern ist auch dadurch ein maßgebliches Kriterium für die Evidenzübertragung der Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre mit Achondroplasie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung gegeben.

### Gesamtbewertung

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Kohorte 2 (Kinder im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $< 2$  Jahren) und Kohorte 3 (Kinder im Alter von 0 bis  $< 6$  Monaten) der doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Studie 206 zugrunde, in der Vosoritid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. Die vorgelegten Langzeitdaten aus der Studie 208 sind hingegen derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können.

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Endpunktkategorien der Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend ergeben sich somit auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 für die Kinder ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu BSC.

---

2 European Medicines Agency. Voxzogo; Assessment report - Variation [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxzogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/voxzogo-h-c-005475-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Insgesamt umfasst die vorliegende Evidenz auf Basis der Ergebnisse der Studie 206 für die Altersgruppe der Kinder  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre nur wenige Patientinnen und Patienten (Vosoritid: 17 vs. Placebo: 16) und ist daher limitiert. Anhand der Ergebnisse der Kohorten 2 und 3 der oben beschriebenen Studie 206 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Vosoritid im Vergleich zu BSC. Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie der Erkrankung über das gesamte Kindesalter sowie der medizinischen Rationale, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer ist, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen wird, werden für die vorliegende Bewertung auch die Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre berücksichtigt und eine Übertragung der Evidenz auf die Kinder von  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre vorgenommen.

In der Nutzenbewertung von Vosoritid für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie  $\geq 2$  Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, konnte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 15. Februar 2024). Dieser basiert auf einem statistisch signifikanten Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der metaanalytischen Zusammenfassung der Kohorte 1 der Studie 206 und der Studie 301. Kinder im Alter von  $\geq 2$  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  $\geq 5$  Jahre in der Studie 301 war es eine Differenz von 1,57 cm. Die unterstützend betrachteten Auswertungen der Langzeitdaten in diesem Verfahren legten darüber hinaus nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da nicht abschließend beurteilbar war, 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. In den anderen Endpunktkategorien zeigten sich auf Basis der Kohorte 1 der Studie 206 und der Studie 301 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau wird für Kinder ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren mit Achondroplasie, deren Epiphysen noch nicht geschlossen sind, unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der Studie 206 (Kohorte 1) sowie der Studie 301 bei Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahren, ein Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber BSC festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann jedoch aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz nicht quantifiziert werden.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung der Ergebnisse von einer älteren Patientenpopulation auf die vorliegend zu bewertende jüngere Patientenpopulation lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Vosoritid. Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Achondroplasie bei Kindern  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie BMN 111-206 vor, in der Vosoritid gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wird. Die vorgelegten Langzeitdaten der Studie BMN 111-208 sind derzeit nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können.

In den Endpunktkategorien der Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie der Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend zeigen sich somit auf Basis der Ergebnisse aus der Studie BMN 111-206 für Kinder ab 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede von Vosoritid im Vergleich zu BSC.

Für das zu bewertende Patientenkollektiv der Kinder im Alter von 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren liegen insgesamt nur direktvergleichende Daten für 33 Kinder vor. Die Evidenz ist somit für dieses Patientenkollektiv als limitiert einzuschätzen. Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie der Erkrankung über das gesamte Kindesalter sowie der medizinischen Rationale, dass der Einfluss von Vosoritid auf das Körperwachstum und die Körperproportionalitätsverhältnisse umso größer ist, je früher im Kindesalter mit der Therapie begonnen wird, werden auch die Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahre berücksichtigt und eine Übertragung der Evidenz auf die Kinder von  $\geq 4$  Monate bis  $< 2$  Jahre vorgenommen.

Für Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahren mit Achondroplasie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt „Körpergröße (z-Score)“ für Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Unterstützend betrachtete Auswertungen von Langzeitdaten legten zudem nahe, dass der positive Effekt von Vosoritid auf den Endpunkt Körpergröße (z-Score) nachhaltig ist.

In der Gesamtschau stellt der G-BA daher für Vosoritid bei Kindern von 4 Monaten bis  $< 2$  Jahren mit Achondroplasie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierten Zusatznutzen fest.

## **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 (A23-116) zugrunde gelegt.

Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Altersgruppe ab 4 Monaten sowie aus den Angaben zur Altersgruppe ab 2 Jahren (389 [327–461] Patientinnen und Patienten) ergibt sich als Differenz für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 41 (35–49) Patientinnen und Patienten im Alter ab 4 Monaten bis < 2 Jahre. Diese Angaben sind in der unteren Grenze tendenziell überschätzt, weil 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: 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.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 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:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vosoritid	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“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes mit < 2 Jahren = 11,6 kg)<sup>3</sup>.

Da Vosoritid nach Rekonstitution nur maximal 3 Stunden aufbewahrt werden kann, muss ein Verwurf berücksichtigt werden; folglich wird der Verbrauch pro Injektion abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid Kinder ≥ 4 kg bis < 5 kg	0,12 mg	0,12 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Vosoritid Kinder ≥ 5 kg bis < 6 kg	0,16 mg	0,16 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Vosoritid Kinder ≥ 6 kg bis < 8 kg	0,2 mg	0,2 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Vosoritid Kinder ≥ 8 kg bis < 12 kg	0,24 mg	0,24 mg	1 x 0,4 mg	365,0	365 x 0,4 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

3 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vosoritid 0,4 mg	10 PLI	6 556,16 €	2,00 €	371,13 €	6 183,03 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2024

### 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 Satz 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 Unternehmern. 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 Satz 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 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.

### **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. Oktober 2023 nach Erteilung der Positive-Opinion die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vosoritid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. November 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 27. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2024 statt.

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 7. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2024 29. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken