

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)
Vamorolon (Duchenne-Muskeldystrophie, ≥ 4 Jahren)

Vom 4. Juli 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vamorolon (Agamree) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	11
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	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vamorolon am 15. Januar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Vamorolon zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vamorolon nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vamorolon (Agamree) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vamorolon wie folgt bewertet:

Für Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vamorolon für Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie VB15-004 (VISION-DMD) und ein indirekter Vergleich der Langzeitdaten der VISION-DMD mit der Studie FOR-DMD vorgelegt.

Bei der Studie VISION-DMD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte Phase-IIb-Studie zum Vergleich zweier Dosierungen von Vamorolon (2,0 mg/kg/täglich und 6,0 mg/kg/täglich) gegenüber Prednison (0,75 mg/kg/täglich) bzw. Placebo.

Eingeschlossen wurden 121 männliche Patienten, die u.a. zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Alter von ≥ 4 Jahren und < 7 Jahren und ein Gewicht beim Screening-Besuch von $> 13,0$ kg und $\leq 39,9$ kg aufwiesen. Zudem mussten die Teilnehmenden in der Lage sein, selbstständig und ohne Hilfsmittel zu gehen und den Endpunkt „Aufstehen aus der Rückenlage“ (TTSTAND) ohne Hilfe in < 10 Sekunden zu absolvieren.

Die erste und vergleichende Behandlungsphase betrug 24 Wochen. Im Anschluss wurde die Dosis von Prednison und Placebo in einer 4-wöchigen Übergangsphase reduziert, bevor die Patienten aller Behandlungsgruppen in der zweiten Behandlungsphase über 20 Wochen jeweils einmal täglich eine der zwei Dosierungen von Vamorolon erhielten.

Die Studie wurde im Zeitraum Juni 2018 und August 2021 in elf Ländern (inklusive Europa) durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme angeführt, dass eine Glucocorticoid-Therapie mit einheitlicher Dosis nicht der regelhaften Behandlung aller DMD-Patienten entspreche. Im Stellungnahmeverfahren verweisen zwei klinische Sachverständige darauf, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden ab dem Alter von 4-5 Jahren angeboten werde, sich jedoch ein Teil der Eltern gegen eine entsprechende Therapie entscheiden würde. Die Gesellschaft für Neuropädiatrie führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass ein Vergleich gegenüber Placebo nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechen würde.

Da folglich für die Mehrheit der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer regelhaften Behandlung mit Glukokortikoiden in der Versorgung auszugehen ist, wird der Vergleich der Interventionsgruppe Vamorolon mit der Dosisstärke 6mg/kg/tgl. (gemäß Fachinformation) gegenüber der Kontrollgruppe Prednison 0,75mg/kg/tgl. zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Bei der Studie FOR-DMD handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie bei der drei Kortikosteroid-Dosierungsschemata bei kortikosteroid-naiven Patienten im Alter zwischen 4-7 Jahren mit DMD untersucht wurden. Für den indirekten Vergleich mit der Studie VISION-DMD wurden die Gruppen Prednison 0,75 mg/kg/tgl. und Deflazacort 0,9mg/kg/tgl. berücksichtigt. Der indirekte Vergleich wird in der Nutzenbewertung nicht herangezogen, da u.a. die Auswahl an Confounder nicht beschrieben wird, Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte fehlen und unzureichende Informationen zur Güte des indirekten Vergleichs (z.B. Angaben zur Überlappung der Propensity Scores) vorliegen.

Mortalität

In der Studie VISION-DMD traten keine Todesfälle während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) auf.

Morbidität

Time-to-Stand-Test (TTSTAND)

Bei dem Endpunkt TTSTAND wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, die ein Patient benötigt, um aus der Rückenlage auf dem Boden in einen aufrechten Stand zu gelangen („Aufstehdauer“).

Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Für den TTSTAND liegen zwei Operationalisierungen vor: „Aufstehdauer“ (TTSTAND), angegeben in Sekunden und „Aufstehgeschwindigkeit“ (TTSTAND velocity), angegeben als Aufstehvorgänge/Sekunden.

Aufgrund von Limitationen wird die „Aufstehgeschwindigkeit“, erhoben als „TTSTAND velocity“, einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Fluktuationen in der „Aufstehdauer“ (TTSTAND) im oberen Messbereich werden beispielsweise durch die „Aufstehgeschwindigkeit“ nicht adäquat widergegeben. Zudem hat die Variabilität in der Reaktionszeit des Probanden bei Messung von niedrigen Werten der „Aufstehdauer“ eine erhebliche Auswirkung auf die Aufstehgeschwindigkeit. Die Dauer der Aufstehvorgänge, erhoben als „TTSTAND“, in Sekunden lässt sich hingegen über den gesamten Messbereich linear bestimmen. Zudem ist die Dauer (in Sekunden), die der Patient für das Aufstehen aus der Rückenlage benötigt, im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Beurteilung der Veränderung der Funktion eher von klinischer Relevanz als die Geschwindigkeit.

Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die präspezifizierten Analysen der „Aufstehdauer“ in Sekunden dargestellt.

Für den Endpunkt „Aufstehdauer“ (TTSTAND) zeigen sich zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Geh- / Laufstrecke von 10 m (TTRW)

Bei dem Endpunkt „Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) wird die Zeit gemessen, die der Patient benötigt, um 10 m zu gehen oder zu laufen.

Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Zur „Geh-/Laufstrecke von 10 m“ liegen zwei Operationalisierungen vor: „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (Time-to-Run-or-Walk: TTRW), angegeben in Sekunden, und „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity), angegeben als Meter/Sekunden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) bevorzugt (*siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND*). Die „Geh-/Laufgeschwindigkeit über 10 m“ (TTRW velocity) einschließlich der post hoc berechneten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) für die ITT-Population nachgereicht.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB)

Der Endpunkt „Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) misst die Zeit, die der Patient benötigt, um vier Treppenstufen zu steigen.

Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Zum „Treppensteigen von 4 Stufen“ liegen zwei Operationalisierungen vor: „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (Time-to-Climb: TTCLIMB), angegeben in Sekunden, und „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity), angegeben als Treppenstufen/Sekunden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) bevorzugt (*siehe Ausführungen zum Endpunkt TTSTAND*). Die „Geschwindigkeit zum Steigen von 4 Treppenstufen“ (TTCLIMB velocity) einschließlich der post hoc durchgeführten Responderanalysen werden aufgrund der genannten Limitationen nicht dargestellt.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurden im Stellungnahmeverfahren Analysen zur „Dauer für das Treppensteigen von 4 Stufen“ (TTCLIMB) für die ITT-Population nachgereicht. Für die beiden Erhebungszeitpunkte (Baseline und Woche 24) konnten keine deskriptiven Daten identifiziert werden. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse ist daher nicht möglich.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test: 6MWT) dient der Untersuchung der körperlichen Funktion und erfasst die Distanz, die ein Patient innerhalb von 6 Minuten gehen kann. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

Der 6MWT wurde nur dann durchgeführt, wenn für den Patienten die „Dauer für eine Geh-/Laufstrecke von 10 m“ (TTRW) \leq 25 Sekunden betrug. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren traf dies auf alle Patienten zu.

Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Gründen für fehlende Werte zu Baseline und Woche 24 für den 6MWT eingereicht. Den Angaben entsprechend fehlen zu Baseline jeweils ca. 16 % der Daten in beiden Studienarmen. Auf Grund des vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Verfahrens der multiplen Imputation wird diese Limitation als nicht einschränkend für die Auswertung gewertet.

Für den Endpunkt „6MWT“ zeigen sich zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Funktionelle Leistungsfähigkeit (NSAA)

Die funktionelle Leistungsfähigkeit wurde anhand der klinischen Bewertungsskala „North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA) durch einen klinischen Experten erhoben, der die Gehfähigkeit männlicher Patienten mit DMD beurteilt. Einschränkungen der funktionalen Leistungsfähigkeit, insbesondere des Gehvermögens, werden als patientenrelevant angesehen. Aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung (mögliche Doppelerfassung der vom NSAA umfassten zwei Items TTSTAND und TTRW) und limitierten Angaben zur Reliabilität, Validität und Änderungssensitivität wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.

Körperliche Funktionsfähigkeit (PODCI)

Das „Pediatric Outcomes Data Collection Instrument“ (PODCI) ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen. Der Endpunkt wird vorliegend als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Aufgrund unzureichender Änderungssensitivität, der vom Alter der Patienten abhängigen vollständigen Erhebung der einzelnen Subskalen, sowie unklarer Patientenrelevanz der Subskala „Zufriedenheit“ wird der PODCI in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt.

Lebensqualität

Es wurde kein Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Während der Behandlungsphase 1 (Woche 24) ist ein schweres unerwünschtes Ereignis (UE) (Preferred Term „Aggression“) und ein Therapieabbruch aufgrund von UE jeweils bei einem

Patienten im Behandlungsarm Prednison aufgetreten, es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwerwiegende UE sind in diesem Zeitraum in der Studie VISION-DMD nicht aufgetreten.

Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI)

Anthropometrische Parameter wurden in der Studie als Sicherheitsendpunkte erhoben. Aufgrund der empfohlenen Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden wird die Entwicklung der Patienten eingeschränkt. Die Gabe von Glukokortikoiden kann u.a. zu einer starken Gewichtszunahme und einer Wachstumsverzögerung bzw. -stillstand führen². Die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht werden in der vorliegenden Indikation entsprechend als patientenrelevant angesehen. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Bei dem Endpunkt BMI (z-Score) handelt es sich um einen aus den Endpunkten Körpergröße und Körpergewicht zusammengesetzten Endpunkt, die beide in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Der Endpunkt BMI (z-Score) wird daher in der Nutzenbewertung nicht zusätzlich berücksichtigt.

Für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht wurden alters- und geschlechtsadjustierte z-Scores berechnet. Die z-Scores spiegeln die Anzahl der Standardabweichungen (SD) eines Wertes von den nach Alter und Geschlecht standardisierten normalen Durchschnittswerten wider. Die Daten wurden vorliegend als SD-Wert über oder unter der altersspezifischen Referenz (± 0) dargestellt. Es wurden die Referenztabellen des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) herangezogen.

Zu Woche 24 zeigte sich für den Endpunkt Körperhöhe (z-Scores) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon 6,0 mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75 mg/kg/tgl. vor.

Für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vamorolon 6,0mg/kg/tgl. gegenüber Prednison 0,75mg/kg/tgl. vor.

Für den Endpunkt Körpergröße und Körpergewicht zeigen sich zu Baseline Unterschiede bzw. z.T. Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen. Vergleichende Daten liegen für beide Endpunkte nur für einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum von 24 Wochen vor. Daher lässt sich vorliegend nicht ableiten, dass es sich bei den signifikanten Unterschieden für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht um klinisch relevante Effekte handelt.

Gesamtbewertung / Fazit

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten Phase-IIb-Studie VB15-004 (VISION-DMD) zugrunde, die die Gabe zweier Dosierungen von Vamorolon gegenüber Prednison bzw. Placebo untersucht. Für

² Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM.: Comparing Deflazacort and Prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. J Neuromuscul Dis. 2022;9(4)

die Nutzenbewertung wird der Vergleich von Vamorolon in der zugelassenen Dosierung gegenüber der Kontrollgruppe Prednison zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) berücksichtigt. Es liegen Ergebnisse für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie Mortalität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Time-to-Stand-Test (TTSTAND), Geh- / Laufstrecke von 10 m (TTRW), Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB) und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Kategorie Morbidität können daher ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den schweren UEs und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwerwiegende UE sind nicht aufgetreten.

Für die als Sicherheitsendpunkte erhobenen anthropometrischen Parameter zeigt sich für den Endpunkt Körperhöhe (z-Scores) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon und für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vamorolon. Unter Berücksichtigung von Imbalancen in den Baselinewerten und dem Vorliegen von vergleichenden Daten für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht über einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum von 24 Wochen, lässt sich nicht ableiten, dass es sich um klinisch relevante Effekte handelt. Für die Kategorie Nebenwirkungen können daher ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential der Studie VB15-004 wird als unklar angesehen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Agamree“ mit dem Wirkstoff Vamorolon. Vamorolon ist zugelassen als Orphan-Drug zur Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) bei Patienten ab 4 Jahren.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv-kontrollierten Phase-IIb-Studie VB15-004 (VISION-DMD) zugrunde, die die Gabe zweier Dosierungen von Vamorolon gegenüber Prednison bzw. Placebo untersucht, sowie ein indirekter Vergleich der Langzeitdaten der VISION-DMD mit der Studie FOR-DMD. Der indirekte Vergleich mit der Studie FOR-DMD, die drei Kortikosteroid-Dosierungsschemata untersucht, wird in der Nutzenbewertung u.a. aufgrund fehlender Angaben zu Confoundern und zur Operationalisierung der Endpunkte nicht herangezogen.

Für die Nutzenbewertung wird der Vergleich von Vamorolon in der zugelassenen Dosierung gegenüber der Kontrollgruppe Prednison zum Ende der Behandlungsphase 1 (Woche 24) berücksichtigt. Es liegen Ergebnisse für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie traten keine Todesfälle auf, für die Kategorie Mortalität können daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte Time-to-Stand-Test (TTSTAND), Geh- / Laufstrecke von 10 m (TTRW), Treppensteigen von 4 Stufen (TTCLIMB) und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Kategorie Morbidität können daher ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich bei den schweren UEs und den Therapieabbrüchen aufgrund von UEs jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Schwerwiegende UE sind nicht aufgetreten.

Für die als Sicherheitsendpunkte erhobenen anthropometrischen Parameter zeigt sich für den Endpunkt Körperhöhe (z-Scores) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vamorolon und für den Endpunkt Körpergewicht (z-Score) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vamorolon. Unter Berücksichtigung von Imbalancen in den Baselinewerten und dem Vorliegen von vergleichenden Daten für die Endpunkte Körpergröße und Körpergewicht über einen verhältnismäßig kurzen Zeitraum von 24 Wochen, lässt sich nicht ableiten, dass es sich um klinisch relevante Effekte handelt. Für die Kategorie Nebenwirkungen können entsprechend ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

In der Gesamtschau ergibt sich daher für Patienten ab 4 Jahren mit Duchenne-Muskeldystrophie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen sind mit hohen Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, ob sich die für die Berechnung der Prävalenz herangezogenen beiden Metaanalysen, welche vergleichbare Studien aus den Jahren 1977 bis 2005 aus Europa und Nordafrika nutzen, auf die heutige Population in Deutschland übertragen lassen. Zudem weisen die verwendeten Metaanalysen eine hohe Streuung zwischen den einzelnen Schätzwerten auf. Der G-BA berücksichtigt daher die Patientenzahlen aus der Bewertung des IQWiG, unter Berücksichtigung weiterer Quellen und Zugrundelegung einer Untergrenze aus den Inzidenzangaben von Orphanet (www.orpha.net), sowie einer Obergrenze aus den Inzidenzangaben von König et al. aus dem Jahr 2019³.

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 Agamree

3 König K, Pechmann A, Thiele S et al. De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1): 152.

(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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 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.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Der Wirkstoff Vamorolon ist gemäß Fachinformation für Patientinnen und Patienten ab 4 Jahren zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Vamorolon pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 240 mg Vamorolon (entsprechend 6 ml) einmal täglich. Je nach individueller Verträglichkeit kann die tägliche Dosis auf 4 mg/kg/Tag oder 2 mg/kg/Tag heruntertitriert werden.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik des Mikrozensus⁴ 2017 bzw. 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht eines vierjährigen Jungen: 18,8 kg; durchschnittliches Körpergewicht eines männlichen Erwachsenen: 85,8 kg). Als untere Grenze wurde beim Verbrauch eine Spanne der Dosierung von 2 mg/kg/Tag und 6 mg/kg/Tag für

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017 bzw. 2021; ab 1 Jahr bzw. ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

einen vierjährigen Jungen zugrunde gelegt, als obere Grenze eine Spanne der Dosierung von 2 mg/kg/Tag und 240 mg einmal täglich für einen männlichen Erwachsenen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vamorolon	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

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					
Patienten im Alter von 4 Jahren/ Körpergewicht bis zu 40 kg					
Vamorolon	36 mg = 0,9 ml - 108 mg = 2,7 ml	1 x 0,9 ml - - 1 x 2,7 ml	1 x 0,9 ml - 1 x 2,7 ml	365,0	365 x 0,9 ml - 365 x 2,7 ml
Patienten mit einem Körpergewicht über 40 kg					
Vamorolon	80 mg = 2 ml - - 240 mg = 6 ml	1 x 2 ml - 1 x 6 ml	1 x 2 ml - 1 x 6 ml	365,0	365 x 2 ml - 365 x 6 ml

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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:

Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Duchenne Muskeldystrophie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vamorolon 40 mg	100 ml SUE	6 799,01 €	2,00 €	385,00 €	6 412,01 €
Abkürzungen: SUE: Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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 S. 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 die 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 Unternehmen. 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 S. 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:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Vamorolon (AGAMREE); AGAMREE® 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen; Stand: Dezember 2023

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

Am 15. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vamorolon beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 17. Juni 2024 vorgelegt.

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 25. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. Mai 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2024 18. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken