

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vosoritid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vosoritid im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vosoritid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ^b ab 4 Monaten bis < 2 Jahre	BSC ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 52 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung umfasst die Studie BMN 111-206 (nachfolgend als Studie 206 bezeichnet). Für eine Einschätzung der Effekte einer längerfristigen Therapie mit Vosoritid werden Teilergebnisse der vom pU vorgelegten Langzeitdaten unterstützend betrachtet. Diese enthalten zusätzlich zu der genannten Studie Daten aus der Studie BMN 111-208.

Studie 206

Bei der Studie 206 handelt es sich um eine doppelblinde RCT der Phase II mit einer Dauer von 52 Wochen zur Bewertung von Vosoritid im Vergleich zu Placebo bei Kindern im Alter von 0 bis < 5 Jahren mit genetisch bestätigter Achondroplasie.

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten der Kohorten 1 und 2 (≥ 2 bis < 5 Jahre bzw. ≥ 6 Monate bis < 2 Jahre) mussten zuvor eine mindestens 6-monatige Beobachtungsphase in der Studie BMN 111-901 aufweisen. Zudem musste im Rahmen dieser Beobachtungsphase eine Erhebung der Körpergröße bzw. Körperlänge vorliegen, die ≥ 6 Monate vor dem Screening der Studie 206 erfolgte. Patientinnen und Patienten der Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate) mussten eine mindestens 3-monatige Beobachtungsphase vorweisen, welche durch eine Teilnahme an der Studie BMN 111-901 oder im Rahmen der Studie 206 (für Kinder im Alter von 0 bis ≤ 3 Monaten) erfolgen konnte.

Insgesamt wurden in der Studie 206 jeweils 32 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und den Vergleichsarm randomisiert.

In der Studie 206 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis < 5 Jahren eingeschlossen. Die vorliegende Fragestellung umfasst jedoch lediglich Patientinnen und Patienten mit genetisch bestätigter Achondroplasie im Alter von 4 Monaten bis < 2 Jahren. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Auswertungen zur relevanten Altersklasse herangezogen. Diese umfasst die Kohorte 2 (Alter: ≥ 6 bis < 24 Monate, jeweils 8 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm) sowie die Kohorte 3 (Alter: 0 bis < 6 Monate, 9 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 8 im Vergleichsarm) der Studie 206. Die in Kohorte 3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten aufgrund der erforderlichen Beobachtungsphase vorab (siehe oben) frühestens in einem Alter von 4 Monaten die 1. Dosis von Vosoritid. Die Kohorte 1 wird nachfolgend nicht mehr betrachtet. Wo möglich und sinnvoll werden die Kohorten 2 und 3 metaanalytisch zusammengefasst. 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 Prüffarztes 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 Sicherheit und Verträglichkeit. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie 206 als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels

Pediatric Functional Independence Measure II (WeeFIM), haben für Kohorte 2 ein hohes Verzerrungspotenzial (für Kohorte 3 liegen für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten vor). Für alle weiteren Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Aufgrund dessen kann für den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM), maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle weiteren Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Todesfälle auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Körpergröße (z-Score)

Für den Endpunkt Körpergröße (z-Score) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Langzeitdaten zum Endpunkt Körpergröße (z-Score) sind derzeit aufgrund des begrenzten Zeitraums und der begrenzten Patientenzahl nicht ausreichend, um den Langzeiteffekt von Vosoritid bei einem frühen Behandlungsbeginn (unter 2 Jahren) beurteilen zu können.

Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Körperproportionsverhältnisse der Extremitäten

Für die Endpunkte Verhältnis Ober- zu Unterkörpersegment und Verhältnisse der Extremitäten liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Funktionelle Selbstständigkeit (WeeFIM)

Der WeeFIM wurde in der Studie 206 erst ab einem Alter von 6 Monaten erhoben. Für die Kohorte 3 (0 bis < 6 Monate) liegen somit keine geeigneten Daten zur Einschätzung der funktionellen Selbstständigkeit vor. Für die Kohorte 2 (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre) ergibt sich für

den Endpunkt funktionelle Selbstständigkeit, erhoben mittels WeeFIM, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

ITQoL

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels ITQoL, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

In der Kohorte 2 der Studie 206 traten keine Ereignisse im Endpunkt schwere UEs auf. In der Kohorte 3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten weder in der Kohorte 2 noch in der Kohorte 3 der Studie 206 Ereignisse auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktionen an der Injektionsstelle (UE)

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (UE) zeigt sich in der Metaanalyse der Kohorten 2 und 3 der Studie 206 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vosoritid. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vosoritid + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

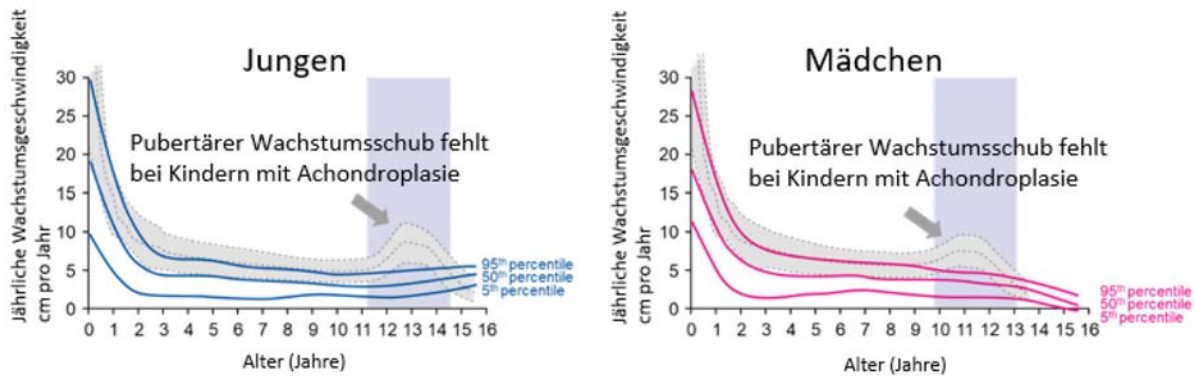
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vosoritid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie ergibt sich auf Basis der Ergebnisse aus der Studie 206 kein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. einen Zusatznutzen von Vosoritid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Insgesamt umfasst die vorliegende Evidenz aus den Studien 206 und BMN 111-208 für die Altersgruppe ≥ 4 Monate bis < 2 Jahre nur wenige Patientinnen und Patienten (Vosoritid: 17 vs. Placebo: 16) und ist daher limitiert.

Insbesondere sind auch die Langzeitdaten aus der Studie BMN 111-208 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.

In der Nutzenbewertung A23-92 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ab 2 Jahren, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Patientinnen und Patienten unterscheiden sich jedoch maßgeblich von denen der vorliegenden Fragestellung. Während die Patientenpopulation der Nutzenbewertung A23-92 (≥ 2 Jahre) einen überwiegend konstanten Verlauf der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit aufweist, befinden sich die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung (≥ 4 Monate bis < 2 Jahre) in einer hochdynamischen Wachstumsphase mit einer kontinuierlichen Abnahme der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit. Somit ist eine ergänzende Berücksichtigung der Evidenz aus der Nutzenbewertung A23-92 im Sinne einer Übertragung auf die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung nicht sachgerecht. Unabhängig davon liegen auch Unterschiede in der Pharmakokinetik vor, die zu einer höheren Dosis bei Kindern < 2 Jahren führen.



durchgezogene Linien: Kinder mit Achondroplasie; gestrichelte Linien: durchschnittliche Kinder

Abbildung 1: Verlaufskurven aus Modul 3 A des pU zur jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit für durchschnittliche Kinder, sowie Kinder mit Achondroplasie.

Auch wenn mit Blick auf das Wirkprinzip von Vosoritid ein möglichst früher Beginn der Therapie plausibel erscheint, um eine potenzielle Steigerung des Wachstums über einen maximalen Zeitraum und somit eine gesteigerte finale Körpergröße zu ermöglichen, ist die Ableitung eines Zusatznutzens derzeit nicht durch Daten gestützt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten ab 4 Monaten bis < 2 Jahre mit Achondroplasie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vosoritid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vosoritid.

Tabelle 3: Vosoritid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit Achondroplasie ^b ab 4 Monaten bis < 2 Jahren	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Diagnose Achondroplasie sollte durch entsprechende Gentests bestätigt werden. c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.