



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: (Vosoritid (D-979))**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Januar 2024  
von 15:30 Uhr bis 16:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Reichert

Frau Zeiß

Frau Schmidt

Herr Butt

Frau Chisholm (Dolmetscherin)

Frau Zewyrohn (Dolmetscherin)

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Semler

Angemeldeter Teilnehmender der **Universität des Saarlandes:**

Herr Prof. Dr. Rohrer

Angemeldeter Teilnehmender der **Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg:**

Herr Prof. Dr. Mohnike

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau PD Dr. Dathe

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ascendis Pharma Endokrinologie GmbH:**

Frau Dr. Abel

Herr Hagenlocher

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben den ersten Anhörungsmontag im neuen Jahr. Ich wünsche allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern ein frohes, gutes und hoffentlich gesundes, erfolgreiches neues Jahr 2024. Wir sind jetzt bei einer Bewertung nach § 35 a, hier konkret ein Orphan nach Überschreiten der 30-Millionen-Euro-Grenze und damit nach Wegfall der Privilegierung im Bewertungsverfahren. Wir beschäftigen uns konkret mit Vosoritid.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November 2023. Zu dieser Dossierbewertung haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer BioMarin Deutschland GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Herrn Professor Dr. Klaus Mohnike von der Universität in Magdeburg, von Herrn Professor Dr. Oliver Semler von der Uniklinik Köln und von Herrn Professor Dr. Tilman Rohrer von der Universität des Saarlandes – aber ich nehme an, aus Homburg – bekommen. Wir haben eine Stellungnahme von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, von Ascendis Pharma GmbH, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BioMarin Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Reichert, Frau Zeiß, Frau Schmidt, Herr Butt und als Dolmetscherinnen Frau Chisholm und Frau Zewyrohn, für die Uniklinik Köln Herr Professor Dr. Semler, für die Universität des Saarlandes Herr Professor Dr. Rohrer, für die Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Herr Professor Dr. Mohnike, für die AkdÄ Frau PD Dr. Dathe und Herr Professor Dr. Rascher, für Ascendis Pharma Endokrinologie Frau Dr. Abel und Herr Hagenlocher und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wichtigen Punkte des Dossiers und der Dossierbewertung zu beleuchten und dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Zeiß, bitte. Sie haben das Wort.

**Frau Zeiß (BioMarin):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte anwesende Damen und Herren! Im Namen von BioMarin möchten wir uns für die Einladung zur heutigen Anhörung herzlich bedanken. Zunächst möchte ich Ihnen gerne wie üblich die anwesenden Vertreter von BioMarin vorstellen: Frau Dr. Anja Reichert ist Medical Director. Sie hat mir gerade mitgeteilt, dass sie nicht gehört wurde, deshalb wird sie noch einmal rausgehen und wieder hereinkommen. Ich hoffe, danach funktioniert es. Herr Thomas Butt leitet den Bereich Health Economics and Outcomes Research auf globaler Ebene. Da Herr Butt englischsprachig ist, haben wir zwei Dolmetscherinnen im Haus – Sie haben es schon erwähnt –, das sind Frau Zewyrohn und die Frau Chisholm. Wir hoffen, dass es mit der Übersetzung heute technisch klappt. Weiterhin ist Frau Elvira Schmidt anwesend. Sie hat uns als externe Beraterin im Prozess der Dossiererstellung begleitet. Mein Name ist Claudia Zeiß. Ich verantworte den Bereich Market Access in Deutschland.

Es geht heute um den Wirkstoff Vosoritid mit Handelsnamen Voxzogo für die Behandlung von Achondroplasie ab einem Alter von zwei Jahren bei Patienten, bei denen die Epiphysen noch nicht geschlossen sind, wobei ich darauf hinweisen möchte, dass die Zulassung mittlerweile auch ab einem Alter von vier Monaten vorliegt und ein paralleles Nutzenbewertungsverfahren läuft.

Nachdem Vosoritid in Deutschland nunmehr seit über zwei Jahren als Behandlung zur Verfügung steht, besteht nun auch einiges an Erfahrung in der praktischen Anwendung. Die hier anwesenden Experten können daher heute Erfahrungsberichte aus dem klinischen Alltag beisteuern. Momentan werden in Deutschland circa 70 Prozent der Kinder mit Achondroplasie mit Vosoritid behandelt, was einerseits die Wirksamkeit und andererseits eine hohe Akzeptanz belegt.

Die Achondroplasie ist die häufigste Form von genetisch bedingtem disproportioniertem Kleinwuchs. Die stark verminderte Körpergröße und die Disproportionalität führen zu einer erheblichen Morbidität mit chronischen Schmerzen, funktionalen Störungen und Beeinträchtigungen im Alltag. Das auffälligste Symptom der Achondroplasie ist die verminderte Körpergröße. Wenn das Wachstum beendet ist, erreichen Männer eine durchschnittliche Körpergröße von 1,32 Meter und Frauen 1,24 Meter. Das entspricht in etwa der Körpergröße eines siebenjährigen Kindes.

Bevor wir in die eher technische Diskussion über die Daten einsteigen, möchte ich uns am Beispiel eines Kindes veranschaulichen, welche Einschränkungen mit einer kleinen Körpergröße verbunden sind. Kinder benötigen eine Vielzahl an technischen Hilfsmitteln, um in der überdimensionierten Welt zurechtzukommen. Sie brauchen Leitern, Hochstühle und Sitzerrhöhungen, kommen nur mit Mühe an Küchenregale, und in vielen Fällen sind sie auf die Hilfe der Eltern angewiesen. Wie schön ist es doch für ein Kind, mit den Jahren aus diesen Einschränkungen herauszuwachsen und selbstständig zu werden. Die Achondroplasie ist eine Erkrankung, bei der diese Einschränkungen hingegen ein Leben lang fortbestehen. Zielsetzung der Behandlung mit Vosoritid ist die Verbesserung des Wachstums, wobei jedes Jahr Behandlung bis zum Schließen der Wachstumsfugen zählt.

Langfristig sind danach positive Effekte auf die klinischen und funktionellen Auswirkungen der Achondroplasie zu erwarten. Damit verbunden ist ein Leben mit weniger Schmerzen, besserer sozialer Einbindung und Arbeitsfähigkeit. Letztendlich kann durch Vosoritid möglicherweise sogar eine finale Körpergröße oberhalb von 1,40 Meter erreicht werden, was in Deutschland der Grenze für die Einstufung als Behinderung entspricht.

In dem von uns eingereichten Dossier und in der Stellungnahme haben wir durch ausführliche Daten gezeigt, dass Vosoritid zu einer signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des Wachstums und in der Folge zu einer größeren Körpergröße führt. Wir haben zudem Vergleiche zu externen Kontrollen beigefügt, die bestätigen, dass der Effekt von Vosoritid auf das Wachstum und die Körpergröße über die gesamte Beobachtungsperiode und bis zu sieben Jahre nachhaltig erhalten bleibt. Das Dossier stützt sich auf Daten aus zwei Placebo-kontrollierten randomisierten Phase-III-Studien sowie deren offenen Langzeitbeobachtungen.

In den randomisierten Studien erhielten Kinder in der Kontrollgruppe ein ganzes Jahr lang täglich Injektionen mit einem Placebo. Wir sind sehr dankbar dafür, dass die Kinder diese Belastung auf sich genommen haben. Zusätzlich wurde für diese Kinder damit das Therapiefenster und die Chance auf zusätzliche Körpergröße durch Vosoritid um ein Jahr verkürzt. Wir hoffen, dass uns allen bewusst ist, dass dieser Teil einer Studie auf keinen Fall länger als unbedingt nötig andauern sollte. Die Ergebnisse der randomisierten Studie wurden mit ausführlichen Daten zu längeren Beobachtungsperioden über sieben Jahre unter Open-Label-Bedingungen untermauert. Wir gehen davon aus, dass diese aufgrund der besonderen Bedingungen berücksichtigt werden.

Vor zwei Jahren haben wir das erste Nutzenbewertungsverfahren als Orphan Drug durchlaufen, in dem für Vosoritid ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Der Zusatznutzen war auch aufgrund von Unsicherheit des G-BA bezüglich Dauerhaftigkeit des positiven Effekts auf das Wachstum nicht quantifizierbar. In der Zwischenzeit konnten unsere Langzeitdaten über sieben Jahre zeigen, dass Vosoritid in jedem weiteren Behandlungsjahr wirkt. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Evidenz

und der umfassenden Datenlage von Vosoritid sind wir der Ansicht, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzes möglich ist und angesichts der lebenslangen Auswirkungen als erheblich angesehen werden kann.

Wir sind zudem davon überzeugt, dass sich langfristig auch die Proportionalität, die Lebensqualität und die funktionalen Einschränkungen der behandelten Patienten verbessern werden. Das lässt sich aber erst mit einiger Verzögerung messen und manifestiert sich insbesondere mit dem Erwachsenenalter. Ich möchte auch dies gerne anhand eines Beispiels abschließend deutlich machen: Als Kind ist es ein großer Spaß, sich von den Eltern hochheben zu lassen, um an etwas heranzukommen. Im Verlauf der Zeit und insbesondere dann, wenn man ein selbstständiges Leben führen möchte, ist diese Abhängigkeit aber problematisch.

Nun bedanke ich mich ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und hoffe auf eine angeregte Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Zeiß, für diese Einführung. – Ich will, wie Sie es angeregt haben, sofort die Kliniker fragen. Sie haben gesagt, Wachstum ist einer der primären und wichtigsten Erfolge, die eine Therapie zeitigen kann. Die Fragestellung war: Ist das ein dauerhafter Effekt, also ein anhaltender Effekt bis zum endgültigen Schließen der Wachstumsfugen oder nicht? Mich würde von den Klinikern interessieren: Was sind die Therapieziele, neben dem Wachstum möglicherweise noch andere nachgeordnete Ziele? Welches sind die für die Betroffenen wesentlichen Symptome jenseits der Kleinwüchsigkeit? Was sind Langzeitfolgen oder Komplikationen, die es zu verhindern oder zu lindern gilt? Sie haben gerade zu Recht gesagt, Frau Zeiß, man kann im Augenblick noch nicht beurteilen, wie sich das im Erwachsensein am Ende des Tages auswirkt, ob es noch irgendwelche Störungen oder sonstige gesundheitlichen Beeinträchtigungen gibt. Hier ist die klinische Sicht derjenigen, die solche Patientinnen und Patienten behandeln und kennen, für uns alle sehr wichtig. Als erstes hat sich Herr Professor Mohnike gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Ich möchte kurz anfangen. Ich bin seit den Achtzigerjahren Kinderendokrinologe und habe seit der Zeit Erfahrung mit Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Achondroplasie. Was neben dem extremen Kleinwuchs sehr im Vordergrund steht, ist die Verengung der Wirbelsäule. Wir haben an einer Studie teilgenommen, in der wir ältere Erwachsene – wir konnten bis zu Achtzigjährige ansprechen – untersucht haben. Ungefähr 60 Prozent der Betroffenen werden irgendwann einmal operiert, ein Teil an der Wirbelsäule, sodass wir von der Medikation beobachten, inwieweit sich die Proportion auch auf die Wirbelsäule bezieht. Es gibt im Langzeitverlauf wahrscheinlich erst in fünf oder zehn Jahren ausreichend Daten.

Aber das ist ein Effekt, von dem wir zumindest sagen können, von der Proportion her ist die Proportion nicht schlechter geworden. Das heißt, bei den Kindern, die wir jetzt beobachten und bei denen wir zum Beispiel die Sitzhöhe mitmachen, können wir auf die Wirbelsäule zurückgreifen und sagen, die Proportion ist ungefähr gleich geblieben. Das heißt, es sind sowohl die Wirbelsäule als auch die Beine und die Arme davon betroffen. Das ist, denke ich, ein wichtiger Aspekt, gerade wenn man überlegt, dass diese Menschen in ständigen orthopädischen Kontrollen sind. Es gibt noch viele Aspekte, aber ich will es dabei belassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mohnike. – Herr Professor Rohrer oder Herr Semler, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes):** Sowohl die Wirbelsäule als auch der Spinalkanal sind definitiv ein wichtiger Aspekt, aber auch der Übergang vom Gehirn in das Rückenmark. Wir sehen im klinischen Alltag, dass die Kinder belastbarer sind und die Schmerzen abnehmen. Weil das Extremitätenwachstum den Kindern mehr Mobilität gibt, sind sie, was die Gehstrecke angeht, deutlich belastbarer und können am Leben besser

teilnehmen. Das Zweite, das wir sehen und versuchen, mit Analysen von Bildern zu quantifizieren, ist, dass die Mittelgesichtshypoplasie, also diese eingefallene Nasenwurzel und das kleinere Mittelgesicht, deutlich besser wächst. Wir sehen das. Das sagen uns vor allem die Großeltern, wenn sie die Kinder nur zwei, dreimal im Jahr sehen und nicht wie die Eltern jeden Tag. Auch die Komorbiditäten wie Belüften des Mittelohrs und daraus resultierende Mittelohreinzündungen und Schwerhörigkeiten, die bei bis zu 30 Prozent im Erwachsenenalter eine Komplikation sind, scheinen neben den Zentimetern deutlich vorteilhaft zu sein. Das sind Lebensqualitäten, die wir im Alltag sehen.

Was Herr Mohnike sagte, kann ich nur unterstützen, dass genau diese Komplikationen wirklich bei bis zu 80 Prozent der Erwachsenen auftreten und wir da sehr viel Hoffnung einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank Herr Professor Rohrer. – Jetzt Herr Professor Semler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Semler (Uniklinik Köln):** Ich möchte gerne noch kurz auf einen Aspekt der Selbstständigkeit hinweisen. Mit dem vermehrten Längenwachstum verbindet sich ein vermehrtes Wachstum der Arme. Das Verhältnis der Armlänge zum Rest des Körpers ist zum Beispiel für solche Dinge extrem wichtig: Kann ich mich selber kämmen? Wie sieht das mit den Hygienemaßnahmen aus? Wo bin ich beim Toilettengang auf Hilfe durch meine Mutter angewiesen? Deshalb denke ich, man sollte dabei den Effekt des reinen Längenwachstums nicht vergessen, dass damit ein Wachstum der Arme und damit eine Verbesserung der Reichweite verbunden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Semler. – Jetzt habe ich Frau Keuntje von der KBV.

**Frau Keuntje:** Meine Frage richtet sich ebenfalls an die Kliniker. Könnten Sie uns freundlicherweise noch einmal erläutern, für wie relevant Sie die Veränderung der z-Score-Körpergröße unter Vosoritid für die Patienten erachten, insbesondere im Vergleich zur Normalbevölkerung? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** In welchem Alter?

**Frau Keuntje:** In beiden Altersgruppen, die untersucht worden sind.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Letztendlich muss man sagen, es ist über alle Altersstufen ein Effekt nachzuweisen. Wenn die Kinder zum Beispiel in der Pubertät sind, treten häufig die verkrümmten O-Beine, X-Beine auf. Bisher gab es nur die Möglichkeit einer Nagelung und Zerstückelung. Das waren sehr umfangreiche orthopädische Operationen, die von erfahrenen Orthopäden durchgeführt wurden. Jetzt gibt es die Möglichkeit mit einfachen eight-Plates, wenn noch ein Restwachstum vorhanden ist. Das sind relativ simple Methoden. Die Orthopäden können damit diese großen, massiven Operationen umgehen. Das heißt, auch in dieser Altersperiode ist es eine sehr effektive Therapie. Bei den Jüngeren ist es klar. Da sieht man wirklich sehr schön, wie sich, wie Herr Semler sagte, die Arme, Sitzhöhe usw. tatsächlich verbessern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich sehe, Herr Professor Rohrer hat sich auch gemeldet. Ich habe Sie auf der Liste, Herr Professor Rascher. Ich wollte die Frage noch beantworten lassen und dann ist die AkdÄ an der Reihe. Herr Professor Rohrer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes):** Wir sehen eine kontinuierliche Verbesserung der Körperhöhe. Wir messen die in diesen z-Scores. Das sind Standardabweichungen, die für das Alter und das Geschlecht korrigiert sind. Wir haben hier ungefähr eine Verbesserung von 0,33 Standardabweichungen pro Jahr. Das heißt, wir haben bei den sechs Jahresdaten 1,56 Standardabweichungen Zugewinn an Körperhöhe, bezogen auf die Referenzpopulation. Wenn wir das auf den durchschnittlich Deutschen berechnen, sind das bereits nach sechs Jahren Therapie aus den Studien zwölf Zentimeter Zugewinn im

Erwachsenenalter, um einmal in Relation mit diesem z-Score zu sagen, was das letztendlich bedeutet, und das sind laufende Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war auch das, was Frau Zeiß sagte, dass man dann an die 140-er-Schwelle herankommen kann, ohne dass damit irgendwie eine Bewertung verbunden ist. Ich bin neutral. Herr Professor Semler, haben Sie dazu ergänzend noch etwas? – Nein. Dann gebe ich jetzt Herrn Professor Rascher von der AkdÄ das Wort. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Vielen Dank. Ohne Zweifel ist der Gewinn an Körperhöhe bei diesen Patienten ein Zusatznutzen. Aber letzten Endes ist der Zusatznutzen noch nicht quantifizierbar. Ich habe eben gehört, dass sie besser am Leben teilnehmen können. Warum hat sich das in den gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbögen nicht gezeigt? Ich habe keine Patienten mit dieser Substanz behandelt. Ich kenne die Versuche von vor 20 Jahren, mit Wachstumshormonen zu behandeln, darauf komme ich nachher noch einmal. Aber ich habe mich auf das Dossier beschränkt. Darin fehlen lebensqualitätsbezogene Daten. Wie ist das zu erklären? Das war meine erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kann der pU etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Vielleicht kann ich kurz etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Es gibt einen sehr guten krankheitsspezifischen Fragebogen APLES, der von den Hamburger Kollegen aus der Psychologie entwickelt wurde. Der ist aber nur für deutschsprachige Kinder geeignet. Die anderen Fragebögen sind teilweise, das muss man bemängeln, für den Kleinwuchs im Allgemeinen entwickelt worden. Dass man durch diese Disproportion, wie Herr Semler sagte, praktisch die persönliche Hygiene nicht durchführen kann und solche Dinge, wird in diesen Fragebögen nicht ausreichend widerspiegelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist im Zweifel Toddler Quality of Life Questionnaire. Das ist im Prinzip ein allgemeiner Kleinwuchsfragebogen.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Rascher, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Die nächste Frage ist: Die Disproportionalität ist nicht ausreichend beurteilbar. Warum hat der pharmazeutische Unternehmer keine gesunde Referenzpopulation genommen und gezeigt, dass sich die Disproportionalität bessert? Die Daten sehe ich in dem Dossier nicht, dass sie sich bessert. Sie verschlechtert sich nicht. Das ist eine gute Botschaft, aber sie verbessert sich auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann oder möchte vom pU oder von den Behandlern dazu etwas sagen? – Herr Professor Rohrer bitte.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes):** Wir sehen, dass sich die Relation der Körperhälften zueinander tendenziell verbessert. Das ist so. Die langen Röhrenknochen wachsen besser als die Wirbelsäule. Aber dadurch, dass die Streubreite relativ groß ist, erreicht das keine statistische Signifikanz. Das ist hier die Erklärung.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Das heißt, wir haben keine Daten dazu. – Die letzte Frage, die ich habe, ist: Wir haben diese Patienten vor mehr als 20 Jahren mit Somatropin, also mit Wachstumshormonen, behandelt. Die sind am Anfang super gewachsen. letzten Endes hat man über fünf Jahre einen z-Score-Gewinn von eins gehabt und kam etwa in diese Größenordnung, die jetzt für Vosoritid angenommen wird. Wir haben noch keine Endgrößen und keine langfristigen Beobachtungszeiten.

Beim Wachstumshormon haben wir gesehen, dass die Patienten am Anfang gut wachsen, das Wachstum aber dann nachlässt. Wir haben meiner Ansicht nach keine ausreichenden Daten, die zeigen, dass dieser Wachstumsgewinn, der für die Patienten bedeutsam ist, wirklich anhält. Wir haben noch keine ausreichenden Daten, um den Zusatznutzen zu beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Herr Professor Mohnike hat sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Ich wollte noch etwas zu den Proportionen ergänzen: Letztendlich ist es so: Wenn die Wirbelsäule, die Sitzhöhe wachsen – es sind vier Wachstumszonen, die beeinflusst werden –, dann wächst auch der Umfang. Der Wirbelkörper nimmt insgesamt von der Größe her zu. Das kommt in den Messungen nicht zum Tragen; denn ich meine, beide, sowohl die Sitzhöhe als auch die Extremitäten, wachsen, sodass es eigentlich nicht verwunderlich ist, dass sich die Proportion nicht verbessert, sondern etwa gleich bleibt.

Signifikanzen gab es in dieser 206-Studie auch für die Schädelbasis. Darin konnte man zeigen, dass bestimmte Maße im Schädelbasisbereich, nicht nur die langen Röhrenknochen, sondern auch diese Plattenknochen, gegenüber der Placebogruppe signifikant verbessert wurden. Das ist in der Auswertung vom IQWiG nicht berücksichtigt worden, weil die Veröffentlichung erst im Oktober vorgelegt wurde. Ich habe das aber in meiner Stellungnahme dazu geschrieben. Insofern haben wir schon Daten, zumindest für die nicht Röhrenknochen, dass Vosoritid auch da wirkt.

Zum Wachstumshormon muss man klar sagen, dass es dafür keine vernünftigen Publikationen gibt. Die Japaner haben das bis heute angewandt, ansonsten gibt es international eine Publikation von der skandinavischen Studie. Es waren 35 Kinder, die dort untersucht wurden, und da gibt es im Prinzip die Daten, die Sie genannt haben. Aber wir können im Grunde genommen das Kapitel über das Wachstumshormon schließen, würde ich denken. Es gibt keine Daten, die dafür sprechen, dass es irgendwie eine Anwendungsmöglichkeit gibt.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Das habe ich auch nicht behauptet. Ich habe nur gesagt, dass damals Beobachtungen gemacht worden sind. Leider sind keine sehr guten kontrollierten Studien gelaufen. Um es kurzzufassen, die Disproportionalität ist geblieben. Man hat eher, ich sage ich einmal, quasi – in Anführungszeichen – „Sitzriesen produziert“.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Aber der Angriffspunkt ist wirklich ein anderer.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ja. Aber wir sehen keine Daten, die der pharmazeutische Unternehmer vorlegt, außer dass die Gesamtkörperhöhe ansteigt, um den Zusatznutzen präzise und ausreichend zu bewerten. Wir sehen einen Zusatznutzen, da gibt es keine Frage, aber der ist nicht quantifizierbar. Mir fehlt die Quantifizierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Möchte der pU dazu etwas sagen? Weil die ganze Zeit über den pU gesprochen wird, wäre es gut, wenn der pU etwas sagt. Frau Reichert, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Ich hoffe, Sie können mich jetzt hören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, sehr gut.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Wunderbar. – Wir sind der Meinung, dass das durchaus quantifizierbar ist, weil der z-Score mit dem Abstand zu der durchschnittlichen Kinderbevölkerung als patientenrelevant anerkannt wird und man zunächst in dem randomisierten Teil unserer Studien zeigen konnte, dass es besser als Placebo zu Wachstum führt, und man im weiteren Verlauf zeigen konnte, dass dieser Effekt, der übrigens bei den Wachstumshormonen nach einem Jahr völlig verschwindet, Jahr für Jahr, egal, wann man



anfängt, egal, welches Alter die Kinder haben, bis zum Abschluss des Wachstums erhalten bleibt. Wir sehen, dass das über die Jahre durchaus quantifizierbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Reichert. – Jetzt hat sich Herr Professor Rohrer noch einmal gemeldet, danach kommt Herr Innig von der Patientenvertretung.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes):** Ich wollte das Gleiche sagen. Deshalb habe ich erwähnt, dass der z-Score genau die Quantifizierung ist, um unabhängig von Alter und Geschlecht die Körperhöhe mit der Gesamtpopulation zu vergleichen. Wir sehen hier um die 0,3, 0,4 SDS pro Behandlungsjahr jährlich und dann zunehmend auf 1,56 1,6 Standardabweichungen über sechs, sieben Jahre und dass hier kontinuierlich ein Aufholwachstum erhalten bleibt. Damit ist das bezogen auf die Gesamtpopulation definitiv quantifizierbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt kommt Herr Innig, danach Herr Rascher. Bitte schön, Herr Innig, PatV.

**Herr Innig:** Ich würde gerne von den Klinikern wissen, wie man im Verlauf einer Therapie – wir reden über eine Therapie im Wachstum mit 1,5 Zentimetern pro Jahr zusätzlichem Körperwachstum – überhaupt von Unterschieden bei einer Lebensqualitätsfragebogenmessung ausgehen kann. Das ist ein sehr langsamer, schleichender Prozess, der sich über einen sehr langen Zeitraum hinzieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann, wer möchte, wer will dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Das ist völlig korrekt. Es ist wichtig, dass man einen angepassten Achondroplasie-spezifischen Fragebogen benutzt und nicht einen generischen Fragebogen. Insofern habe ich dafür plädiert den APLES Fragebogen zu benutzen. Ich denke, bei diesem FIM, einem amerikanischen Fragebogen über Mobilität und Schmerzhaftigkeit, kann man sehen, dass dort eine Verbesserung der Mobilität und der Schmerzfreiheit eintreten kann. Aber in solchen Fragebögen ist immer auch ein subjektiver Faktor enthalten. Das ist völlig klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Innig, Nachfrage oder Frage beantwortet?

**Herr Innig:** Nicht ganz ehrlicherweise. Auch in der vergleichenden Phase der Studie gab es eine Erhebung. Wie lassen sich bei einem Unterschied von 1,5 Zentimetern pro Jahr, der von außen ein schleichender Prozess ist, daraus Unterschiede ableiten? Das würde mich interessieren. Würden die Kliniker hier einen Unterschied sehen wollen? Ist da etwas zu erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Selbst wenn man den APLES einsetzt, Herr Mohnike, Ihren APLES.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Ich verstehe schon, 1,5 Zentimeter sind wenig, und man braucht wahrscheinlich längere Beobachtungsphasen, da gebe ich Ihnen komplett Recht. Man muss an der Stelle wahrscheinlich in den verschiedenen Altersphasen sehen, es wird sicherlich Phasen geben, in denen man das besser objektivieren kann, also in der Säuglings- und Kleinkinderzeit, wenn ab dem vierten Lebensmonat behandelt werden kann, als in späteren Altersphasen. Aber eine ausreichende Antwort kann ich leider nicht geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Innig, das müssen wir so hinnehmen. – Jetzt habe ich Herrn Rascher, der sich gemeldet hat.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich habe noch eine Frage zum Therapieeffekt. In dem Dossier ist ein jährlicher Zuwachs von 0,27 Standardabweichungen zu verzeichnen. Gerade wurde behauptet, das ist 0,4 bis 0,6 pro Jahr. Wo kommen diese Daten her?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Rohrer, das waren Sie.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes):** Es sind je nach Studie um die 0,3 pro Jahr, 0,3, 0,33, je nachdem, welche wir hier nehmen. Bei der 208-Studie, das ist richtig, sind es 0,23. Bei der 301-, 302-Studie sind es 0,3 Standardabweichungen.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Danke, das reicht mir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Herr Prof. Dr. Rohrer (Universität des Saarlandes):** Wir sehen bei den Verlängerungen diese Zahlen. Das ist immer auf Wochen und Monate gerechnet, aber da sehen wir bei der 202, dass es nach 84 Monaten plus 1,46 Standardabweichungen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das waren die, die Sie im Event hatten, versus die Einzelstandardabweichung, die wir bei den Wachstumshormonen hatten, die nicht nachhaltig waren. – Okay. Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Preukschat vom IQWiG.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. Ich würde gerne einige Anmerkungen von unserer Seite machen. Wir verstehen, dass sich numerisch in diesem z-Score die Veränderung quantifizieren lässt. Wir können dort einen Wert benennen. Der Punkt, den wir haben, ist, dass aus unserer Sicht noch nicht hinreichend geklärt ist, wie sich das in einen Zusatznutzen für den einzelnen Patienten umsetzt und ob dieser als gering, beträchtlich oder erheblich in der Nomenklatur, wie wir sie in der Nutzenbewertung anlegen, zu bezeichnen ist. Wir erkennen eindeutig die Körpergröße als patientenrelevanten Endpunkt an.

Wir sehen jedoch verschiedene Limitationen. Herr Rascher hat das angesprochen. Wir haben noch keine Daten für eine durchgängige Therapie von der Geburt bis zum Verschluss der Wachstumsfugen. Wir kennen die finale Gesamtgröße derzeit nur aus Prognosen. Wir wissen noch nicht, wie sich die zunehmende Körpergröße in einen Vorteil für die Patienten übersetzt, der hinsichtlich Schmerzen, Folgekomplikationen usw. spürbar ist. Wir hoffen sehr, dass das in Zukunft, vielleicht auch durch historische Vergleiche – ich weiß nicht, was sich der pharmazeutische Unternehmer dort noch überlegt –, deutlicher wird und dass wir weitere Langzeitdaten bekommen.

Es wurden immer die sieben Jahre genannt. Aus der einen Studie haben wir die dreieinhalb Jahre, zwischen dreieinhalb und sieben Jahren haben wir nur sehr wenige Patienten. Das muss man dazu sagen. Wir haben hier einen limitierten Zeitraum, in dem wir Daten zu einer längeren Therapie machen können. Insgesamt genügt uns das noch nicht, um für die Nutzenbewertung zu sagen, aus unserer Sicht ist das ein quantifizierbarer Vorteil. Was der G-BA jetzt macht, das werden wir gespannt verfolgen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe jetzt Herrn Professor Semler, der sich gemeldet hat.

**Herr Prof. Dr. Semler (Uniklinik Köln):** Ich wollte gerne noch einmal darauf zurückkommen. Wir haben am Anfang gehört, dass eine Endlänge von etwa 1,32 Meter in der unbehandelten Gruppe die Endlänge ist. Wenn wir diesen Wert der 1,40 Meter nehmen, der in Deutschland als Grenze zu einer Behinderung liegt, dann ist das etwas, was nach den vorliegenden Daten, diese Differenz der 8 Zentimeter, eigentlich durch einen fünfjährigen Behandlungszeitraum zu verbessern sein müsste. Für diesen Zeitraum haben wir derzeit schon Daten, dass diese zusätzlichen 1,5 Zentimeter pro Jahr über den Zeitraum von fünf Jahren erreicht werden können, sodass ich glaube, dass es doch eine gewisse Chance ist, diesen Grenzwert, der für die Behinderung gilt, durch eine Therapie überspringen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich, Herr Professor Semler, eine Wissensfrage, weil ich, wie gesagt, kein Mediziner bin. Ist diese 1,40 Meter-Grenze eine absolute Grenze, oder setzt die auch 1,40 Meter mit einer gewissen Proportionalität voraus? Denn das war der Punkt, über den wir gesprochen haben. Wie übersetzt sich das Wachstum? Geht es nur in die langen Röhrenknochen, oder haben wir zumindest eine Tendenz, dass diese Disproportionalitäten, die im Einleitungsstatement von Frau Zeiß beschrieben wurden, die

orthopädische Interventionen erforderlich machen, wo die Knochen gebrochen werden, damit ein wenig reduziert werden? Sie haben es eben gesagt, die Arme wachsen, die Hygiene wird erleichtert, ich sage es einmal ganz platt. Das ist natürlich ein absolut relevanter Faktor. Wenn die Beine länger werden, ist das hübsch, aber davon habe ich relativ wenig. Das ist der Punkt.

**Herr Prof. Dr. Semler (Uniklinik Köln):** Genau, aber immerhin, auch wenn es nur die Beine sind und man diese Schwelle überspringt. Ich sage einmal, umgekehrt, wenn jemand, egal, wie proportioniert er ist, bei 1,41 Meter ist, heißt das, es liegt keine Einschränkung vor, weil er darüber liegt, auch wenn er noch so disproportioniert ist. Diese Grenze wird von den Versorgungsämtern schon sehr scharf gezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. Danke schön. – Ich sehe noch Herrn Professor Mohnike.

**Herr Prof. Dr. Mohnike (Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg):** Wir haben mittlerweile Real-World-Data, die von den verschiedenen Zentren gemeldet werden. Der Anteil derjenigen – ich kann es jetzt nicht genau quantifizieren, aber das lässt sich durchaus nachliefern –, die über diese 1,40 Meter gegangen sind, ist tatsächlich sichtbar. Es sind 130 Kinder, die in dieser Langzeitbeobachtung sind. Man kann das daraus ableiten. Ich kann es jetzt nur nicht vorlegen. Aber das könnten wir nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ich habe jetzt keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, insofern das gewünscht ist, zusammenzufassen. Machen Sie das, Frau Zeiß?

**Frau Zeiß (BioMarin):** Ja, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben Sie das Wort.

**Frau Zeiß (BioMarin):** Sehr geehrte Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Anhörung! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Wir bedanken uns für Ihre vielseitigen Fragen und hoffen, dass Ihre offenen Punkte damit geklärt werden konnten. Wir haben dank der anwesenden Experten einen Eindruck bekommen, welche Herausforderungen die Menschen mit Achondroplasie im Alltag erleben. Leitsymptom der Achondroplasie ist die verminderte Körpergröße. Der z-Score als anerkannter Endpunkt der Mobilität ist patientenrelevant und belegt eine für den Patienten spürbare Verbesserung der Symptomatik. Wir haben außerdem darüber diskutiert, welche Erwartungen wir künftig an die Behandlung haben können.

Viele Verbesserungen werden erst mit der Zeit oder gar im Erwachsenenalter der Patienten und Patientinnen ersichtlich werden. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Evidenz und der umfassenden Datenlage von Vosoritid sowie aufgrund der bisherigen Behandlungserfahrungen sind wir der Ansicht, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzes möglich ist und angesichts der lebenslangen Auswirkungen als erheblich angesehen werden kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, die klinischen Experten, die Vertreter der AkdÄ. Wir werden selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute diskutiert worden ist. Damit beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 16:17 Uhr